

EIN AKTUELLES PROBLEM
DER DIABETESTHERAPIE:
UMSTELLUNG VON ORALEN ANTIDIABETIKA
AUF INSULIN

Wolfgang Brocke

1978

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177

Aus der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses
München-Schwabing (Chefarzt: Prof. Dr. H. Mehnert)
und der Forschergruppe Diabetes München
(Gemeinsame Leitung: Prof. Dr. H. Mehnert
und Prof. Dr. O. Wieland)

EIN AKTUELLES PROBLEM DER DIABETESTHERAPIE:
UMSTELLUNG VON ORALEN ANTIDIABETIKA AUF INSULIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Brocke
aus Essen

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz.Dr.M.HASLBECK
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.H.MEHNERT
Dekan:	Prof.Dr.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 3.10.1978



INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. <u>EINFÜHRUNG</u>	1
2. <u>METHODIK</u>	3
2.1. Untersuchungsgut	3
2.2. Chemische Nachweise	4
2.3. Andere Untersuchungen	5
2.4. Auswertung	5
3. <u>ERGEBNISSE</u>	6
A) Abbildungen und Tabellen	6
B) Besprechung der Ergebnisse	40
4. <u>DISKUSSION</u>	47
5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	62
6. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	64



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552316_0067

1. Einleitung

Für den Arzt, der Diabetiker behandelt, hat sich das Bild der Therapie in jüngster Zeit entscheidend verändert. Wegen der Gefahr von Lactacidosen wurden orale Antidiabetika vom Biguanidtyp zum Teil aus dem Handel gezogen. Mit Wirkung vom 1.7.1978 dürfen die Biguanide Phenformin und Buformin nicht mehr verabreicht werden. Nur Metformin darf - unter strenger Beachtung der Kontraindikationen und der Dosisbeschränkung (1,2) - weiter verordnet werden. Diese Maßnahme bildet eine einschneidende Zäsur in der Therapie mit oralen Antidiabetika. Biguanide wurden bisher vor allem in Kombination mit Sulfonylharnstoffen angewandt. Dadurch gelang es, das Spektrum der Diabetestherapie wesentlich zu erweitern und eine sonst notwendige Insulintherapie oft über eine längere Zeit hinauszuschieben. Demgegenüber spielten andere Indikationen der Biguanide wie die Monotherapie und die Kombinationstherapie mit Insulin eine weniger wichtige Rolle (16).

Gerade bei der wichtigsten Indikationsform der Biguanide, der Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen, ergeben sich die größten Probleme. Verschlechtert sich nach Absetzen des Biguanids ein bisher gut eingestellter Diabetes, so muß die Diabetesdiät kontrolliert werden und die Dosis des bisherigen Sulfonylharnstoffpräparates bis zur Maximaldosis gesteigert werden. Gegebenenfalls muß ein stärker wirksames Sulfonylharnstoffpräparat, wie z.B. Glibenclamid, eingesetzt werden. War der Diabetiker bereits mit einer Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen und Biguaniden schlecht eingestellt, wird sich natürlich die Stoffwechsellage nach Weglassen des Biguanids weiter

verschlechtern. Als Alternative bleibt dann nur noch eine Insulinbehandlung.

Die aufgezeigte Entwicklung hat die beiden anderen Therapieformen, nämlich die Diätbehandlung und die Behandlung mit Diät und Insulin, in den Vordergrund gerückt. Sie führte insbesondere dazu, daß eine zunehmende Anzahl von Erwachsenenendiabetikern auf Insulin umgestellt werden muß. Bei diesen ausnahmslos älteren Patienten ergeben sich nun eine Vielzahl von Problemen bei der Behandlung des Diabetes. Frühere Untersuchungen hatten sich ausschließlich mit der Umstellung vorher insulinbehandelter Patienten auf orale Antidiabetika befaßt und über zahlreiche erfolgreiche Therapieversuche berichtet (4,14). Studien, die an größeren Patientenkollektiven über die gegenläufige Entwicklung - nämlich die Umstellung von Tabletten auf Insulin - berichteten, sind unseres Wissens nach nicht bekannt.

Ziel dieser Arbeit war es, an einer größeren Gruppe von Patienten, die auf Grund der geschilderten Situation von oralen Antidiabetika auf Insulin umgestellt werden mußten, wichtige Punkte im Zusammenhang mit der Stoffwechselführung, wie z.B. die Güte der Einstellung, den Insulinbedarf oder das Verhalten des Körpergewichtes und seine Auswirkung auf die Stoffwechselführung zu untersuchen.

2. Methodik

2. 1. Untersuchungsgut

Es wurden die Daten von 226 Patienten analysiert, die im Zeitraum von August 1976 bis August 1977 in der III. Med. Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing (Schwerpunkt: Stoffwechsel und Endokrinologie) stationär von einer Therapie mit oralen Antidiabetika und Diät auf Insulin und Diät umgestellt worden waren. Es handelte sich um Patienten, die vorher eine alleinige Sulfonylharnstofftherapie oder eine Kombinations-therapie mit Biguaniden erhalten hatten. Veranlassung zur Umstellung der Therapie auf Insulin waren eine Stoffwechselentgleisung oder das Vorliegen von Kontraindikationen für Biguanide entsprechend den neuen Richtlinien der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1,2). Alle Patienten erhielten handelsübliche Sulfonylharnstoff- und Biguanidpräparate, wobei jedoch die Therapie mit Glibenclamid, Buformin und Phenformin überwog. 109 Patienten hatten Glibenclamid und Buformin bzw. Phenformin, 68 Patienten Glibenclamid alleine erhalten. Besonders konnte ein Patientenkollektiv (n=14) analysiert werden, bei dem die Blutglucosewerte von drei oder mehr Kontrollen aus der Diabetikerambulanz der III. Med. Abteilung vorlagen. Die auf Insulin umgestellten Patienten wurden nach folgenden Kriterien in zwölf Gruppen eingeteilt: Vorthherapie mit Glibenclamid und Buformin bzw. Phenformin (1), alleinige Vorthherapie mit Glibenclamid (2); Körpergewicht 110 % des Idealgewichtes oder weniger (3), Körpergewicht mehr als 110 % (4), Körpergewicht 100 % oder weniger (5) bzw. mehr als 130 % des Idealgewichtes (6); Patienten, die 12 Tage oder weniger stationär verweilten (7), Patienten, die 13 bis 18 Tage (8) sowie Patienten, die 19 bis 24 Tage (9) zur Insulineinstellung stationär verweilten; Patienten mit (10)

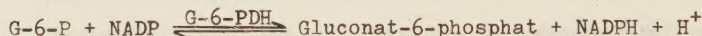
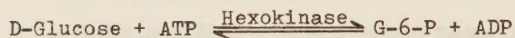
bzw. ohne diabetische Retionpathie (11); Patienten, bei denen die Blutglucosewerte aus drei oder mehr ambulanten Kontrollen vorlagen (12).

Der Blutglucosemittelwert wurde aus den 9Uhr- und 13 Uhr-Kontrollen gebildet, die jeweils eine Stunde postprandial erfolgten. Die 16 Uhr-Kontrollwerte wurden zur Bildung des Mittelwertes nicht herangezogen, da im Verlauf der stationären Behandlung die 16 Uhr-Kontrollen überwiegend bei den besonders schwer einstellbaren Patienten gemacht wurden und daher nur einen Bruchteil der 9 Uhr- und 13 Uhr-Kontrollen ausmachten. Das Idealgewicht wurde folgendermaßen definiert: Körpergröße in Zentimeter minus 100; hiervon sind bei Männern 10 %, bei Frauen 15 % abzuziehen.

2.2. Chemische Nachweise

Blutglucose: Bei allen Untersuchungen wurde die Blutglucose enzymatisch mit Hexokinase und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Glucose UV-Test) bestimmt (17).

Reaktionsprinzip:



Beide Reaktionen verlaufen stöchiometrisch. Das Gleichgewicht der beiden hintereinander ablaufenden Reaktionen liegt weit auf der Seite des 6-Phospho-Gluconats. NADPH ist Meßgröße und wegen seiner Absorption im langwelligen UV-Bereich (366 nm) leicht zu bestimmen.

Harnglucose: Die Harnproben wurden nach Vortestung mit einem glucosespezifischen Teststreifen auf enzymatischer Basis quantitativ mit einem automatischen Digitalpolarimeter (Zeiss OLD 3) untersucht.

2.3. Andere Untersuchungen

Die ophthalmoskopischen Befunde wurden im Rahmen von routinemäßigen augenärztlichen Untersuchungen erhoben.

2.4. Auswertung

Die Auswertung aller Daten erfolgte im Leibniz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften mit einem Computer (Telefunken TR 440). In üblicher Weise wurde aus den Einzelwerten das arithmetische Mittel ($\bar{x}$), die Standardabweichung der Einzelwerte (S) sowie die Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) errechnet (10).

3. Ergebnisse

3.1) Abbildungen und Tabellen

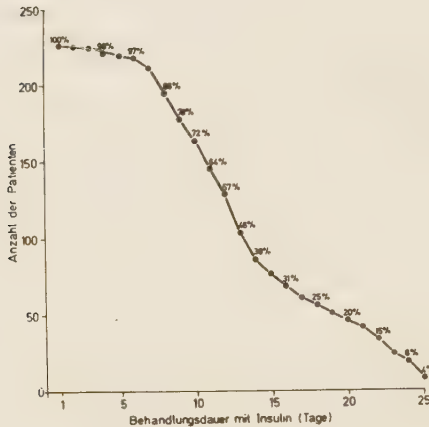


Abb. 1

Stationäre Behandlungsdauer von Diabetikern(n=226), die von einer Therapie mit oralen Antidiabetika auf Insulin umgestellt wurden.

Durchschnittsalter: 62,8 Jahre

Mittlere Diabetesdauer: 9,7 Jahre

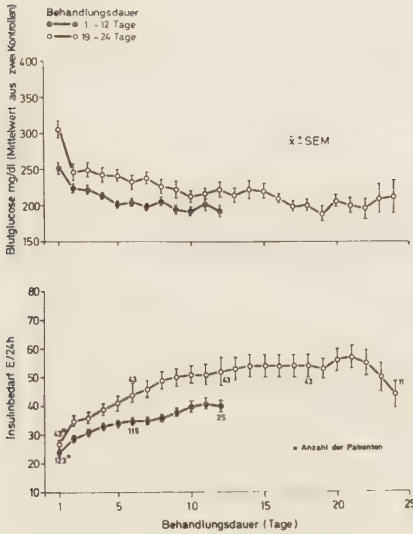


Abb. 2

Verhalten der mittleren Blutglucosekonzentrationen (kapillär, 9 Uhr und 13 Uhr postprandial) sowie des Insulinbedarfes bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten ($n=166$) in Abhängigkeit von der Dauer der stationären Behandlung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Körpergewicht (in % des Idealgewichtes)*:

1 - 12 Tage Behandlungsdauer: $118 \pm 1,9$

19 - 24 Tage Behandlungsdauer: $119 \pm 2,6$

*Während der Behandlung keine Änderung.

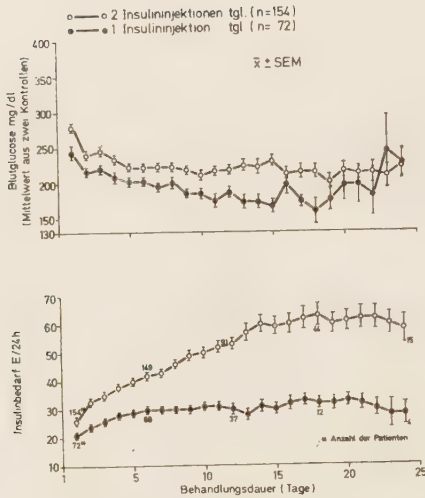


Abb. 3

Verhalten der mittleren Blutglucosekonzentrationen (kapillär, 9 Uhr und 13 Uhr postprandial) sowie des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten (n=226) in Abhängigkeit von der Anzahl der täglichen Insulininjektionen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).

Körpergewicht (in % des Idealgewichtes)*:

1 Insulininjektion tgl.: $112 \pm 2,4$

2 Insulininjektionen tgl.: $119 \pm 1,6$

*Während der Behandlung keine Änderung.

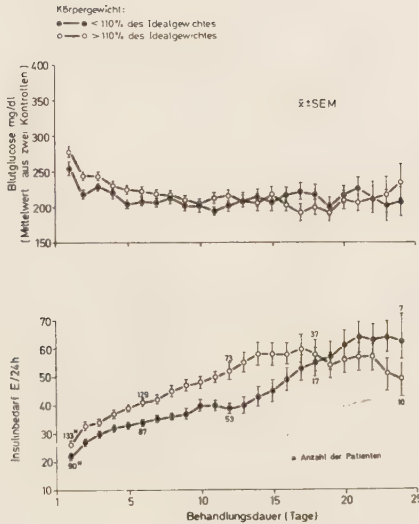


Abb. 4

Verhalten der mittleren Blutglucosekonzentrationen (kapillär, 9 Uhr und 13 Uhr postprandial) sowie des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten (n=223) in Abhängigkeit vom Körpergewicht ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).

Körpergewicht (in % des Idealgewichtes)*:

≤ 110 % des Idealgewichtes: $98 \pm 0,9$

> 110 % des Idealgewichtes: $129 \pm 1,4$

*Während der Behandlung keine Änderung.

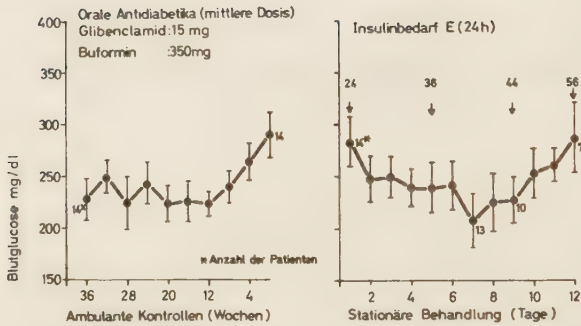


Abb. 5

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen (kapillär, 9 Uhr postprandial) unter der Therapie mit oralen Antidiabetika und nach Umstellung auf Insulin.

Körpergewicht: $121 \pm 5,1$ % des Idealgewichtes bei Umstellung auf Insulin ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).

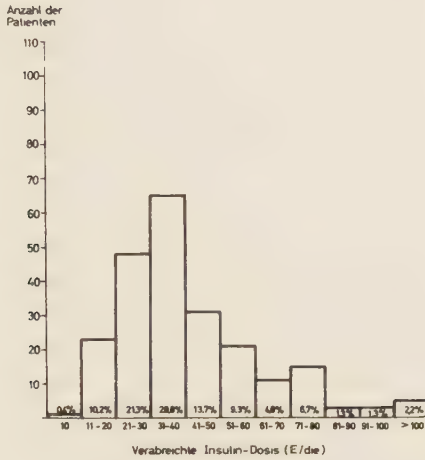


Abb. 6

Insulinbedarf von 226 Diabetikern nach Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin.

	Alter in Jahren	♀ in %	♂ in %	Diabetes- dauer in Jahren	Retino- pathia diabetica in %	% d. Ideal- gew.	Triglyceri- de in mg/100 ml	Blutglucose- mittelwert (9 u. 13 pp) am 1. Behandlungs- tag
Gesamt Kollektiv n = 226	62,8 $\pm$ 0,8	64,6 $\pm$ 3,2	35,4	9,7 $\pm$ 0,4	29,3 $\pm$ 3,1	116,3 $\pm$ 1,4	356 $\pm$ 62,8	268 $\pm$ 5,5
Gewicht $\leq$ 110 % n = 90	58,1 $\pm$ 1,7	53,3 $\pm$ 5,2	46,7	8,2 $\pm$ 0,7	25,6 $\pm$ 4,7	97,6 $\pm$ 0,9	192 $\pm$ 17,8	254 $\pm$ 9,1
Gewicht > 110 % n = 133	65,7 $\pm$ 0,9	72,2 $\pm$ 3,9	27,8	10,7 $\pm$ 0,5	31,5 $\pm$ 4,2	128,9 $\pm$ 1,4	471 $\pm$ 104,9	277 $\pm$ 7,1
keine Retinopa- thia diabetica n = 150	61,1 $\pm$ 1,1	66,7 $\pm$ 3,9	33,3	8,4 $\pm$ 0,5	-	115,0 $\pm$ 1,6	370 $\pm$ 92,4	265 $\pm$ 7,0
Retinopathia diabetica n = 62	65,8 $\pm$ 1,1	58,1 $\pm$ 6,3	41,9	12,6 $\pm$ 0,8	-	118,0 $\pm$ 2,7	326 $\pm$ 44,1	277 $\pm$ 10,2
Glibenclamid n = 68	65,5 $\pm$ 1,6	72,1 $\pm$ 5,5	27,9	8,9 $\pm$ 0,7	26,2 $\pm$ 5,7	115,8 $\pm$ 2,3	276 $\pm$ 32,3	266 $\pm$ 10,8
Glibenclamid und Bu- oder Phenformin n = 109	62,2 $\pm$ 1,1	65,1 $\pm$ 4,6	34,9	9,9 $\pm$ 0,6	31,4 $\pm$ 4,6	119,1 $\pm$ 2,1	451 $\pm$ 127,9	270 $\pm$ 7,4

Tabelle 1

Verhalten von Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, Triglyceriden und mittlerem Blutglucosewert am ersten Behandlungstag in Abhängigkeit von Körpergewicht (in % des Idealgewichts)*, einer Retinopathia diabetica sowie der Art der Vortherapie bei Diabetikern, die von oralen Antidiabetika auf Insulin umgestellt wurden ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).

*Während der Behandlung keine Änderung.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Blutglucose (mg/dl)	Mittelwert aus 9-u.-13-Kontrollen	n	216	221	217	216	211	208	200	183	166	150	132
		x	268	233	238	226	216	216	213	215	207	202	204
		SEM	5,5	4,5	4,4	4,2	3,9	4,1	4,2	4,3	4,5	4,5	5,1
	9 h	n	179	195	190	198	183	179	176	161	134	132	124
		x	280	244	248	230	222	225	222	222	208	206	203
		SEM	6,2	5,2	5,0	5,0	4,7	4,7	5,1	5,2	5,4	5,2	5,5
	13 h	n	208	201	200	192	192	183	183	163	142	129	102
		x	256	218	228	216	210	209	204	209	200	197	200
		SEM	6,2	5,4	5,0	4,5	4,5	4,8	4,5	5,3	5,4	5,8	6,3
	16 h	n	60	48	34	26	24	27	27	26	23	18	15
		x	275	238	246	232	212	210	243	234	198	238	214
		SEM	13,7	9,4	12,4	13,8	15,4	11,8	12,4	11,3	11,0	18,9	17,4
Glucose im 24-Std.-Sammelurin (g)		n	145	139	135	124	103	114	120	99	75	65	59
		x	24,3	19,5	17,6	16,0	12,9	12,1	13,0	13,0	12,2	12,0	12,8
		SEM	2,5	2,0	2,1	1,7	1,7	1,4	1,4	2,0	1,7	2,6	2,6
Insulin (E) Gesamt in 24 Std.		n	226	225	224	222	219	218	211	194	177	163	145
		x	24	30	32	35	37	38	39	41	43	45	45
		SEM	0,7	0,8	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,4	1,5	1,7
	morgens	n	197	225	224	222	219	218	211	194	176	163	145
		x	15	18	20	23	25	26	27	29	31	32	33
		SEM	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,8	0,8	0,9
	abends	n	201	202	198	192	186	178	167	147	128	120	101
		x	12	13	13	14	14	14	15	16	17	17	18
		SEM	0,4	0,6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,8	0,8	1,0

Tabelle 2

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern.

Körpergewicht (in % des Idealgewichtes) $116 \pm 1,4$. Während der Behandlung keine Änderung.

	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25 Tage
3	78	69	63	52	48	44	39	37	28	22	17	7
5	209	214	209	204	206	195	214	209	209	213	223	206
3	8,0	7,5	6,5	8,7	9,3	8,5	8,7	10,0	12,9	15,4	14,7	23,0
20	66	61	47	47	44	35	35	34	22	17	15	4
22	207	219	221	209	203	201	226	217	217	218	228	216
2	7,7	8,9	8,1	8,7	9,5	9,0	9,9	11,1	13,7	14,3	12,4	32,6
76	65	60	55	46	35	29	34	32	24	20	16	5
04	213	208	201	206	217	192	200	202	214	222	221	203
8	9,7	9,1	7,9	10,3	12,9	12,1	11,6	13,0	16,0	19,4	21,2	31,9
10	11	8	4	7	5	2						
94	243	218	277	257	215	258	-	-	-	-	-	-
3,3	22,4	36,7	50,4	27,0	39,4	0,5						
42	37	33	26	25	17	21	14	15	12	9	7	
3,2	19,4	13,9	13,5	11,2	18,5	9,2	17,1	15,5	13,3	23,3	13,0	-
1	4,7	3,0	4,1	3,1	5,4	3,7	7,3	3,8	3,3	7,8	4,7	
03	86	76	69	61	56	51	46	42	34	24	19	8
48	52	52	54	56	56	54	57	58	57	55	51	65
5	2,8	3,0	3,2	3,5	3,6	3,2	3,5	3,7	4,0	4,5	5,0	10,2
03	86	76	69	61	56	51	46	42	34	24	19	8
35	37	37	38	40	41	39	40	41	41	39	38	48
3	1,5	1,7	1,8	2,0	2,1	2,0	2,1	2,3	2,5	2,9	3,3	5,2
71	64	58	54	50	43	41	40	37	29	20	15	6
20	20	19	20	20	20	18	19	19	19	18	17	22
4	1,5	1,5	1,6	1,7	1,6	1,5	1,6	1,6	1,6	1,7	2,0	5,0

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Blutglucose (mg/dl)	Mittelwert aus 9 F- und 13 N-Kontrollen	n 107	105	103	103	102	100	101	93	84	78	68
		x 270	232	235	231	220	214	220	222	220	209	209
		SEM 7,4	6,6	6,5	6,5	5,7	6,9	6,4	6,6	6,9	6,6	6,9
	9 h	n 91	95	93	96	84	88	93	83	64	73	64
		x 280	240	248	239	229	224	227	227	218	210	206
		SEM 8,8	7,6	7,4	7,8	6,9	7,9	7,6	7,9	8,0	7,8	8,1
	13 h	n 103	95	97	93	91	89	92	81	73	69	54
		x 259	221	225	219	216	207	206	220	215	205	205
		SEM 8,5	7,8	7,4	6,6	6,9	7,4	6,5	8,3	8,2	8,0	8,3
	16 h	n 29	23	18	16	12	17	15	18	16	15	13
		x 266	249	250	250	226	218	236	244	210	240	222
		SEM 17,8	11,8	16,1	19,3	23,7	16,6	15,0	14,4	11,9	21,0	18,7
Insulin (E)	Glucose im 24-Std.-Sammelurin (g)	n 66	64	66	57	46	56	60	51	41	40	32
		x 26,3	21,9	17,6	17,8	16,0	12,6	15,0	16,4	14,2	12,5	14,6
		SEM 3,5	3,2	2,6	2,6	3,0	2,1	2,4	3,6	2,3	3,8	3,8
	Gesamt in 24 Std.	n 109	108	107	106	105	105	105	95	92	84	72
		x 25	29	32	35	36	38	39	42	43	46	47
		SEM 0,9	0,9	1,0	1,1	1,3	1,3	1,5	1,8	2,0	2,3	2,7
	morgens	n 101	108	107	106	105	105	105	95	91	84	72
		x 15	18	21	23	25	27	28	30	31	33	34
		SEM 0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,8	0,8	1,0	1,0	1,2	1,3
	abends	n 98	97	95	94	91	88	84	73	66	61	48
		x 12	12	13	13	13	14	15	16	17	18	19
		SEM 0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,8	0,9	1,1	1,3	1,6

Tabelle 3

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit Glibenclamid und Buformin bzw. Phenformin behandelten Diabetikern. Körpergewicht (in % des Idealgewichts) 119±2,1.

Während der Behandlung keine Änderung.

	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25 Tage
3	39	33	30	24	21	19	14	14	10	7	4	
9	212	226	221	218	208	183	196	197	183	195	236	-
5	13,4	12,2	9,5	13,8	14,6	11,7	11,6	16,9	22,3	28,4	20,0	
7	29	32	24	22	20	15	14	14	7	4	3	
0	198	224	231	216	203	190	207	204	204	167	245	-
	11,5	12,6	10,7	12,1	15,2	13,6	15,8	16,6	25,5	20,5	14,6	
6	31	26	26	22	17	13	11	12	8	6	4	
9	229	230	216	216	213	176	182	194	190	210	244	-
	15,8	16,4	12,9	17,1	19,1	14,8	15,4	23,6	29,5	39,8	22,6	
7	8	4	4	6	4							
6	247	282	277	257	235	-	-	-	-	-	-	-
	30,4	55,0	50,5	32,0	43,6							
1	17	14	12	12	7	8	4	3	4	2	2	
0	26,3	22,6	20,3	15,1	24,9	4,0	5,3	15,7	7,0	13,0	6,5	-
8	9,0	6,2	7,5	6,0	10,0	1,5	2,3	10,2	2,9	9,0	5,5	
8	42	35	32	29	25	21	18	15	11	8	5	
1	54	56	58	60	62	57	60	63	57	50	38	-
0	4,4	5,0	5,4	5,9	6,3	5,2	5,6	6,3	6,9	8,2	7,9	
8	42	35	32	29	25	21	18	15	11	8	5	
6	38	39	40	42	44	40	41	42	40	36	29	-
0	2,3	2,7	2,8	3,2	3,4	2,8	2,8	3,2	3,8	5,2	4,6	
3	30	26	26	24	19	17	16	13	9	6	3	
2	22	22	23	22	24	21	21	24	22	18	14	-
3	2,4	2,7	2,7	3,0	3,0	2,8	2,9	3,2	2,7	1,8	2,7	

		- 17 -											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Blutglucose (mg/dl)	Mittelwert aus 9 h und 13-Kontrollen	n	64	68	67	65	64	62	59	52	50	46	42
		$\bar{x}$	266	233	235	219	214	219	204	206	190	191	198
		SEM	10,8	8,9	8,0	7,6	7,5	6,3	6,9	7,6	7,1	6,8	9,9
	9 h	n	52	59	55	60	58	50	52	46	44	40	39
		$\bar{x}$	276	253	247	223	222	229	216	214	201	199	201
		SEM	11,8	9,4	9,7	8,7	8,9	7,7	8,9	9,1	9,3	8,7	10,0
	13 h	n	61	63	62	57	61	54	55	47	42	36	30
		$\bar{x}$	247	211	230	205	208	215	198	195	179	187	193
		SEM	11,3	11,3	9,1	8,5	8,3	8,5	8,0	9,1	8,4	10,4	12,4
	16 h	n	19	13	6	6	8	4	6	5	4	-	-
		$\bar{x}$	297	214	262	207	199	198	231	191	146	-	-
		SEM	30,0	18,6	28,1	12,8	30,0	23,9	28,9	20,2	34,3	-	-
Insulin (E)	Glucose im 24-Std.-Sammelurin (g)	n	48	45	39	39	33	31	39	29	21	15	15
		$\bar{x}$	17,1	14,6	13,6	13,0	12,0	9,1	8,5	7,9	6,4	9,1	8,2
		SEM	3,0	2,4	3,2	2,8	3,0	1,3	1,4	1,7	1,3	2,0	2,8
	Gesamt in 24 Std.	n	68	68	68	67	66	65	62	60	52	50	47
		$\bar{x}$	25	32	33	35	37	38	40	42	44	44	45
		SEM	1,3	2,0	1,3	1,5	1,6	1,8	2,0	2,2	2,6	2,5	2,8
	morgens	n	59	68	68	67	66	65	62	60	52	50	47
		$\bar{x}$	15	18	20	23	25	26	28	30	31	32	32
		SEM	0,7	0,7	0,6	0,8	0,9	0,9	1,0	1,1	1,4	1,4	1,5
	abends	n	62	64	61	58	55	52	48	45	38	37	33
		$\bar{x}$	12	15	15	15	14	15	15	16	17	17	17
		SEM	0,7	1,5	1,0	1,0	1,0	1,2	1,3	1,4	1,6	1,4	1,4

Tabelle 4

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit Glibenclamid behandelten Diabetikern. Körpergewicht (in % des Idealgewichts) $116 \pm 2,3$. Während der Behandlung keine Änderung.

	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25 Tage
1	25	22	24	19	17	16	16	14	10	8	7	4
2	213	212	198	195	208	202	225	229	230	229	222	160
,1	11,6	11,2	10,1	12,1	15,8	15,9	15,6	16,1	20,0	28,2	33,2	9,6
4	24	17	15	17	14	11	13	13	8	7	7	2
8	225	229	212	205	205	209	244	243	230	239	230	161
,4	14,4	17,3	15,9	15,1	15,4	16,8	17,9	19,1	19,5	20,7	22,7	6,5
4	23	21	21	17	12	10	15	12	9	8	7	3
1	202	200	181	199	224	209	212	215	225	236	213	154
,3	13,1	11,3	10,1	11,6	24,3	24,9	18,9	20,5	27,2	34,1	45,5	14,4
2	2	3										
8	212	146	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	12,5	31,2										
2	12	13	10	10	7	9	7	7	6	4	4	
,3	14,2	6,8	4,5	8,9	13,6	7,3	13,6	13,6	13,2	25,8	17,8	-
,9	3,1	1,5	1,8	2,4	7,6	2,6	7,1	4,7	4,7	9,5	7,3	
2	29	27	24	21	21	20	18	17	13	9	8	5
7	50	50	50	54	54	54	56	58	63	65	68	78
2	4,5	4,5	4,7	4,9	5,0	5,0	5,3	5,7	6,5	7,5	7,2	12,5
2	29	27	24	21	21	20	18	17	13	9	8	5
5	36	37	38	41	41	40	41	42	46	47	50	56
3	2,5	2,7	2,9	3,2	3,2	3,1	3,3	3,7	4,1	4,8	4,7	5,7
1	20	20	17	17	16	15	15	15	11	8	7	4
9	19	18	18	17	18	18	18	18	20	21	20	27
5	2,6	2,1	2,4	2,1	2,0	2,1	2,2	2,2	2,5	2,9	3,0	5,3

		- 19 -											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Blutglucose (mg/dl)	Mittelwert aus 9h und 13h-Kontrollen	n	86	89	86	86	85	81	79	76	71	62	57
		$\bar{x}$	254	218	230	220	205	209	207	211	203	199	193
		SEM	9,1	7,1	7,5	6,8	6,0	6,2	6,4	6,5	6,5	7,1	7,1
		n	73	74	78	80	75	73	73	68	59	54	55
		$\bar{x}$	267	218	236	217	207	205	206	207	193	201	185
		SEM	11,1	8,9	8,6	8,6	7,2	7,1	8,0	8,3	7,6	8,6	7,7
	Glucose im 24-Std.-Sammelurin (g)	n	82	83	80	80	78	72	74	72	63	56	48
		$\bar{x}$	242	210	223	215	202	215	205	214	208	195	205
		SEM	10,5	9,0	7,8	7,5	6,8	7,4	7,0	7,9	7,6	8,5	9,2
		n	32	23	17	15	12	14	14	16	15	10	10
		$\bar{x}$	270	229	247	239	210	192	213	230	197	226	208
		SEM	19,1	15,3	14,6	16,7	19,5	17,5	15,4	14,7	15,5	24,7	23,7
Insulin (E)	Gesamt in 24 Std.	n	62	62	56	55	41	54	59	51	36	34	31
		$\bar{x}$	33,5	24,6	21,3	20,8	18,6	15,3	15,7	17,1	15,9	12,4	15,0
		SEM	5,1	3,8	3,7	3,2	3,8	2,3	2,2	3,4	2,9	2,5	3,5
		n	90	90	90	89	87	87	85	80	72	66	61
		$\bar{x}$	22	27	30	32	33	34	35	36	37	40	40
		SEM	1,1	0,9	1,0	1,1	1,1	1,2	1,3	1,4	1,7	1,9	2,1
	morgens	n	79	90	90	89	87	87	85	80	71	66	61
		$\bar{x}$	14	17	19	21	23	24	25	27	28	30	31
		SEM	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2
	abends	n	78	78	78	73	69	66	63	57	48	45	38
		$\bar{x}$	11	12	12	12	12	13	13	13	14	14	14
		SEM	0,6	0,5	0,6	0,7	0,6	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1

Tabelle 5

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern mit einem Körpergewicht von 110 % des Idealgewichtes oder weniger. Während der Behandlung keine Gewichtsänderung.

	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25 Tage
3	28	25	22	19	16	16	13	12	11	11	7	3
1	215	207	219	223	219	200	219	226	216	202	209	207
,7	11,4	11,1	9,6	12,0	15,2	12,8	12,9	18,9	21,2	21,4	20,4	43,8
4	24	23	18	18	16	15	12	10	9	9	6	2
9	210	203	221	225	205	193	221	226	225	217	218	219
,4	15,1	14,1	15,9	13,0	14,5	13,7	16,1	20,6	24,4	20,1	18,8	64,5
0	25	25	20	19	14	12	12	12	11	10	7	3
6	232	207	221	224	235	215	214	228	209	212	204	207
,0	12,0	12,1	10,1	13,8	21,3	16,8	16,1	23,7	23,0	25,7	30,7	48,6
5	6	6	3	4	4	2						
3	242	199	235	231	207	258	-	-	-	-	-	-
,9	12,9	30,7	41,3	36,6	49,9	0,5						
9	23	17	13	12	6	9	6	7	4	5	3	
,1	20,2	15,9	16,8	12,7	21,3	14,9	23,8	17,6	22,3	23,2	10,0	-
,8	4,2	3,8	4,5	2,9	6,9	8,0	15,2	6,8	4,8	12,4	15,3	
43	31	27	23	20	17	16	14	13	11	11	7	3
40	43	45	49	53	55	57	61	64	63	64	62	77
,0	3,6	3,8	4,2	4,6	5,0	4,9	5,2	5,6	5,7	5,6	8,1	13,8
3	31	27	23	20	17	16	14	13	11	11	7	3
1	33	33	36	38	41	41	43	43	44	43	42	53
7	2,1	2,3	2,6	2,8	3,1	3,2	3,3	3,8	3,9	3,9	5,6	8,2
4	20	19	18	16	13	13	13	13	11	11	7	3
6	17	17	17	18	19	20	20	21	20	21	20	24
5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,8	1,6	1,8	1,9	2,1	2,0	2,8	6,1

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Blutglucose (mg/dl)	Mittelwert aus 9 F- und 13-Kontrollen	n	127	129	129	128	124	125	119	105	93	86	75
		$\bar{x}$	277	245	243	231	224	221	217	217	209	203	212
		SEM	7,1	5,8	5,5	5,4	5,1	5,5	5,6	5,9	6,4	6,1	7,2
	9 h	n	103	118	110	116	106	104	101	91	74	76	69
		$\bar{x}$	290	262	257	240	235	241	233	231	220	210	217
		SEM	7,3	6,0	6,2	6,1	6,1	6,0	6,6	6,7	7,6	6,8	7,6
	13 h	n	123	116	119	111	113	110	108	90	78	72	54
		$\bar{x}$	265	227	232	218	217	206	204	204	194	198	195
		SEM	7,9	6,6	6,8	5,6	6,0	6,5	6,1	7,4	7,8	8,2	8,8
	16 h	n	27	24	16	11	12	13	13	10	8	8	5
		$\bar{x}$	285	248	250	224	214	230	274	239	199	253	225
		SEM	20,8	12,1	21,2	24,3	24,8	14,6	15,9	18,6	13,9	30,5	24,7
Glucose im 24-Std.-Sammelurin (g)		n	83	77	78	69	62	60	61	48	39	31	28
		$\bar{x}$	17,5	15,4	13,9	12,1	9,1	9,2	10,4	8,5	8,6	11,5	10,3
		SEM	2,0	1,9	2,4	1,8	1,2	1,5	1,8	1,9	1,8	4,7	3,8
	Gesamt in 24 Std.	n	133	132	132	131	130	129	124	112	103	95	82
		$\bar{x}$	26	33	34	37	39	41	42	45	47	48	50
		SEM	0,9	1,2	1,0	1,1	1,2	1,4	1,5	1,8	2,0	2,2	2,5
	morgens	n	115	132	132	131	130	129	124	112	103	95	82
		$\bar{x}$	16	19	21	24	26	28	29	31	33	34	35
		SEM	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	0,9	1,1	1,2	1,3
	abends	n	121	122	119	118	116	111	103	89	79	74	62
		$\bar{x}$	13	15	14	15	15	15	16	17	18	19	20
		SEM	0,5	0,9	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	1,0	1,1	1,2	1,3

Tabelle 6

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern mit einem Körpergewicht von mehr als 110 % des Idealgewichtes. Während der Behandlung keine Gewichtsänderung.

	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Page
	48	42	40	32	30	26	25	23	16	9	8	4	
	206	219	202	192	200	193	209	206	212	217	236	206	
	11,3	10,5	8,7	12,0	12,2	12,0	11,9	11,9	15,9	26,0	26,4	29,9	
	40	36	29	28	26	18	22	22	13	7	7	2	
	205	230	221	198	203	208	228	219	212	224	239	214	
	9,2	11,9	9,1	11,7	13,4	12,8	13,3	13,8	16,6	24,7	22,1	47,0	
	40	34	34	26	20	17	22	19	12	9	8	2	
	200	209	188	192	208	175	192	191	229	225	235	197	
	13,8	13,5	10,9	14,8	16,8	16,3	15,7	14,5	22,0	32,4	34,1	55,0	
	5	5	2	3									
	245	276	-	292	-	-	-	-	-	-	-	-	
	50,2	138,5		37,0									
	14	16	13	13	11	12	8	8	7	3	3		
	18,0	11,6	10,2	9,8	16,9	5,0	12,1	13,8	9,1	30,0	20,0	-	
	10,6	4,8	6,9	5,3	7,7	2,1	6,3	4,4	4,0	12,1	9,8		
	53	47	44	39	37	33	30	27	21	11	10	5	
	58	58	58	60	58	54	56	57	57	51	49	58	
	3,8	4,1	4,4	4,8	4,9	4,3	4,5	4,9	5,4	6,3	6,4	14,1	
	53	47	44	39	37	33	30	27	21	11	10	5	
	40	41	41	42	42	39	40	41	42	40	40	46	
	2,0	2,3	2,4	2,7	2,9	2,6	2,7	2,9	3,3	3,9	4,4	7,1	
	43	38	35	33	29	27	26	23	17	8	7	3	
	22	21	21	21	20	18	18	19	19	16	14	20	
	2,0	2,1	2,2	2,3	2,3	2,1	2,2	2,4	2,3	2,8	2,6	9,2	

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Blutglucose (mg/dl)	Mittelwert aus 9. und 13. Kontrollen	n	50	52	52	51	51	49	46	44	42	36	35	
		$\bar{x}$	254	215	226	213	207	200	201	219	198	186	188	1
		SEM	12,6	9,8	10,6	9,8	8,2	7,3	8,6	9,7	8,9	10,7	10,1	9
	9 h	n	41	43	47	48	43	43	45	39	36	32	35	
		$\bar{x}$	267	217	229	207	206	189	203	210	187	192	176	1
		SEM	15,8	11,0	11,2	11,9	9,9	8,2	10,1	12,8	9,5	12,4	11,0	1
	13 h	n	48	48	47	50	47	43	41	43	37	33	31	
		$\bar{x}$	243	203	222	217	207	209	196	223	206	182	204	2
		SEM	13,9	13,8	11,5	11,0	9,4	8,8	10,2	11,1	10,7	12,9	12,4	1
	16 h	n	23	21	14	11	9	11	10	11	10	8	8	
		$\bar{x}$	266	226	250	257	211	190	215	247	212	209	202	2
		SEM	22,0	16,5	17,6	19,6	26,4	21,3	21,6	18,8	18,5	26,4	28,5	4
Glucose	im 24-Std.-Sammelurin (g)	n	33	35	36	28	22	35	32	28	20	23	18	
		$\bar{x}$	38,4	25,8	25,9	25,9	21,7	16,7	17,1	23,1	19,8	12,8	17,8	1
		SEM	8,5	5,5	5,4	5,5	6,1	3,3	3,3	5,6	4,5	3,1	5,4	
	Gesamt in 24 Std.	n	53	53	53	52	51	51	50	46	42	38	37	
		$\bar{x}$	22	27	30	32	33	34	35	37	37	40	40	
		SEM	1,4	1,1	1,3	1,5	1,5	1,6	1,7	2,0	2,3	2,7	2,9	3
	morgens	n	48	53	53	52	51	51	50	46	42	38	37	
		$\bar{x}$	14	17	19	21	23	25	25	27	28	30	31	
		SEM	0,7	0,7	0,6	0,6	0,8	0,8	0,9	1,1	1,2	1,4	1,6	1
	abends	n	44	46	45	43	39	38	36	34	26	24	22	
		$\bar{x}$	12	13	13	13	13	13	13	13	15	15	15	
		SEM	0,9	0,7	0,9	1,1	0,9	0,9	1,0	1,1	1,4	1,5	1,6	1

Tabelle 7

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern mit einem Körpergewicht von 100 % des Idealgewichtes oder weniger. Während der Behandlung keine Gewichtsänderung.

	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25 Tage
6	16	14	12	10	8	8	7	7	6	6	4	2
4	206	200	208	230	221	181	198	211	202	185	200	165
9	16,1	16,6	13,7	18,3	22,8	18,0	18,4	23,0	31,5	27,6	31,6	18,5
3	14	13	9	10	8	7	7	6	5	4	4	
0	213	195	203	226	194	162	203	213	204	208	216	-
4	20,9	21,0	19,5	19,8	20,2	17,5	22,2	26,9	35,7	18,8	15,0	
9	15	14	11	10	7	5	7	7	6	5	4	2
6	219	201	208	234	255	207	192	215	191	203	184	161
1	15,4	18,2	17,1	21,3	33,3	30,7	23,6	30,5	33,6	39,6	51,8	22,5
2	3	3	3	3								
4	241	218	235	233	-	-	-	-	-	-	-	-
0	22,2	64,4	41,3	51,7								
3	13	8	7	8		4	4	3	2	2	2	
2	19,2	13,8	11,9	14,3	-	5,8	6,8	7,0	18,0	18,0	11,5	-
3	3,1	3,3	3,7	3,8		2,3	2,7	1,5	3,0	4,5	0,5	
7	18	15	13	11	9	8	8	7	6	6	4	2
1	46	46	49	54	60	64	66	70	68	67	72	85
0	4,8	5,2	5,9	6,6	7,4	7,3	6,9	7,7	7,9	8,1	11,0	19,0
7	18	15	13	11	9	8	8	7	6	6	4	2
1	33	34	36	39	44	46	46	47	47	46	50	59
0	2,5	2,8	3,2	3,5	3,6	3,6	3,6	4,8	4,7	5,1	6,8	9,0
5	12	10	9	8	6	6	7	7	6	6	4	2
8	19	18	19	20	24	24	22	23	21	21	23	26
1	2,1	2,3	2,7	3,1	1,7	1,9	2,7	3,1	3,6	3,4	4,6	10,0

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Blutglucose (mg/dl)	Mittelwert aus 9h und 13h-Kontrollen	n	46	45	46	45	46	45	43	35	31	32	29
		$\bar{x}$	274	241	243	226	224	217	217	214	223	211	224
		SEM	8,0	9,2	7,8	10,6	7,0	9,1	8,9	9,8	10,1	9,8	11,3
	9 h	n	40	42	42	42	39	38	36	30	27	28	29
		$\bar{x}$	291	267	269	242	248	244	248	241	242	233	238
		SEM	10,5	9,4	9,4	11,8	8,1	10,3	9,4	13,2	13,4	11,2	10,8
	13 h	n	44	43	42	38	41	40	40	30	26	27	22
		$\bar{x}$	258	216	219	201	205	199	196	194	202	196	188
		SEM	11,0	10,3	9,4	8,8	8,0	10,3	9,7	10,7	12,8	14,2	12,9
	16 h	n	4	5	3	2	2	3		2	3	4	
		$\bar{x}$	217	230	249	263	202	206	-	263	227	282	-
		SEM	53,9	26,6	44,8	55,5	43,0	8,0		77,5	4,7	54,2	
Glucose im 24-Std.-Sammelurin (g)		n	27	25	23	21	16	20	16	14	15	10	9
		$\bar{x}$	12,4	12,8	12,3	9,4	6,0	10,6	14,8	14,1	10,3	19,6	17,7
		SEM	2,2	3,7	4,2	3,2	1,6	3,6	5,7	5,9	3,5	14,7	11,4
	Gesamt in 24 Std.	n	48	47	47	47	47	47	44	38	35	33	32
		$\bar{x}$	27	32	35	38	41	43	44	47	50	51	52
		SEM	1,6	1,5	1,8	1,9	2,3	2,4	2,6	3,1	3,6	3,9	4,2
	morgens	n	43	47	47	47	47	47	44	38	35	33	32
		$\bar{x}$	17	20	22	24	27	29	29	31	34	35	36
		SEM	1,0	0,8	1,0	1,1	1,4	1,4	1,5	1,8	2,1	2,2	2,3
	abends	n	44	43	45	44	44	42	40	34	32	29	25
		$\bar{x}$	13	14	14	15	15	16	16	17	18	18	20
		SEM	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	1,1	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0

Tabelle 8

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern mit einem Körpergewicht von mehr als 130 % des Idealgewichts. Während der Behandlung keine Gewichtsänderung.

	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25 Tage
1	19	15	13	11	10	9	10	7	6	3	3	
2	216	216	197	186	213	177	190	188	178	207	198	-
3	14,2	16,7	20,4	26,5	23,0	19,7	15,3	15,1	22,5	47,4	39,5	
6	18	12	10	8	10	5	8	7	6	2	3	
8	233	229	234	198	222	194	217	206	180	235	214	-
4	14,2	15,0	18,5	22,1	22,9	25,6	25,4	20,9	22,9	27,0	30,2	
6	14	12	10	9	5	6	9	5	2	3	3	
4	201	190	182	174	220	150	171	159	200	218	181	-
3	20,5	24,0	28,6	32,9	44,2	22,5	15,6	14,2	52,5	67,0	50,6	
2												
-	302	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	134,0											
11	5	5	4	4	3	3	3					
4	32,8	20,2	24,5	18,3	28,7	1,7	8,3	-	-	-	-	-
0,6	28,6	13,4	22,5	17,3	23,8	0,7	3,2					
21	21	16	15	13	13	12	12	10	8	4	4	
50	62	61	59	56	56	48	47	46	48	46	43	-
9	5,9	6,8	7,2	8,8	9,1	5,6	5,3	6,0	6,7	9,2	8,6	
21	21	16	15	13	13	12	12	10	8	4	4	
11	42	41	39	39	39	35	34	33	35	37	36	-
2	3,4	4,5	4,5	5,7	5,8	3,8	3,5	4,1	4,5	6,7	7,1	
18	19	16	15	13	12	11	11	9	7	3	3	
23	22	20	20	17	19	15	14	14	15	13	10	-
9	2,8	2,6	3,0	3,4	3,5	2,1	2,2	2,2	2,5	2,4	1,2	

		- 27 -											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Glucose	Mittelwert aus 9 ^F und 13 ^K -Kontrollen	n	143	146	145	145	138	137	136	122	111	96	81
		$\bar{x}$	265	235	235	227	215	215	213	218	207	199	204
		SEM	7,0	5,7	5,6	5,2	5,0	5,2	5,1	5,2	5,5	5,9	7,0
	9 h	n	118	128	126	131	122	122	120	113	92	84	77
		$\bar{x}$	276	246	248	235	225	228	224	227	209	206	204
		SEM	7,8	6,6	6,2	6,3	6,1	6,0	6,4	6,3	6,5	7,0	7,6
	13 h	n	137	130	134	133	126	123	123	111	94	82	59
		$\bar{x}$	256	217	225	213	210	205	200	208	202	191	194
		SEM	8,0	6,8	6,5	5,5	5,7	5,8	5,4	6,4	6,7	7,5	8,4
	16 h	n	40	35	24	17	17	21	17	19	15	13	9
		$\bar{x}$	268	237	244	242	221	219	233	229	182	227	188
		SEM	17,7	10,4	15,6	18,5	20,4	14,0	15,3	13,9	12,2	25,0	21,9
Insulin (E)	im 24-Std.-Sammelurin (g)	n	99	95	94	83	70	78	86	63	50	37	35
		$\bar{x}$	25,8	18,9	19,8	17,0	13,4	12,7	13,1	14,5	11,2	14,7	14,3
		SEM	3,2	2,4	2,8	2,3	2,2	1,8	1,8	3,0	2,2	4,3	4,1
	Gesamt in 24 Std.	n	150	149	149	147	144	144	142	128	117	106	90
		$\bar{x}$	24	30	32	35	37	38	39	42	43	45	46
		SEM	0,9	1,0	0,9	1,0	1,1	1,2	1,4	1,6	1,8	1,9	2,2
	morgens	n	129	149	149	147	144	144	142	128	117	106	90
		$\bar{x}$	15	18	20	23	25	26	28	30	31	33	33
		SEM	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	1,0	1,0	1,2
	abends	n	131	136	135	130	124	117	111	97	83	77	62
		$\bar{x}$	13	13	13	14	14	14	15	16	17	17	19
		SEM	0,5	0,6	0,5	0,6	0,6	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	1,1

Tabelle 9

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern, ohne Zeichen einer Retinopathia diabetica.

Körpergewicht (in % des Idealgewichtes) $115 \pm 1,6$. Während der Behandlung keine Gewichtsänderung.

	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Tage
3													
7	45	43	38	30	29	23	23	21	17	13	11	5	
4	214	216	215	216	215	208	229	219	237	235	241	231	
9	11,9	10,5	8,5	11,9	12,7	11,9	10,6	13,0	17,0	20,2	17,9	23,9	
8	38	38	31	27	26	18	21	19	11	10	10	3	
6	212	222	225	217	211	212	240	231	261	235	232	237	
7	10,2	12,8	10,9	12,4	13,1	12,0	10,7	15,8	15,8	21,3	17,4	35,6	
5	39	40	36	26	23	15	22	19	17	13	11	3	
5	215	210	204	220	227	211	214	203	238	241	250	245	
5	14,3	11,6	10,0	12,4	15,6	17,7	14,9	15,1	19,1	22,6	21,4	34,2	
7	7	5	2	3	2								
6	247	218	277	215	190	-	-	-	-	-	-	-	
5	33,4	54,9	123,5	41,0	57,0								
3	23	21	15	17	12	15	9	12	10	9	6		
2	22,4	13,3	15,3	11,7	18,5	11,1	22,4	15,8	15,7	23,3	14,6	-	
4	6,8	3,6	6,5	4,1	7,3	5,1	11,1	4,2	3,5	7,8	5,1		
2	50	46	40	36	33	29	27	23	20	14	11	6	
0	54	53	55	58	60	56	58	60	61	58	55	63	
3	3,9	3,7	4,0	4,3	4,6	4,1	4,4	5,0	5,5	6,5	7,5	13,7	
2	50	46	40	36	33	29	27	23	20	14	11	6	
6	38	38	40	42	44	41	42	43	45	42	41	47	
8	2,1	2,3	2,4	2,7	2,9	2,7	2,8	3,2	3,4	4,0	4,7	6,9	
3	37	36	32	30	27	25	23	20	16	11	8	4	
0	21	19	19	19	19	18	18	19	20	20	19	24	
7	1,9	1,6	1,7	1,7	1,9	1,5	1,8	1,9	2,0	2,5	3,3	7,7	

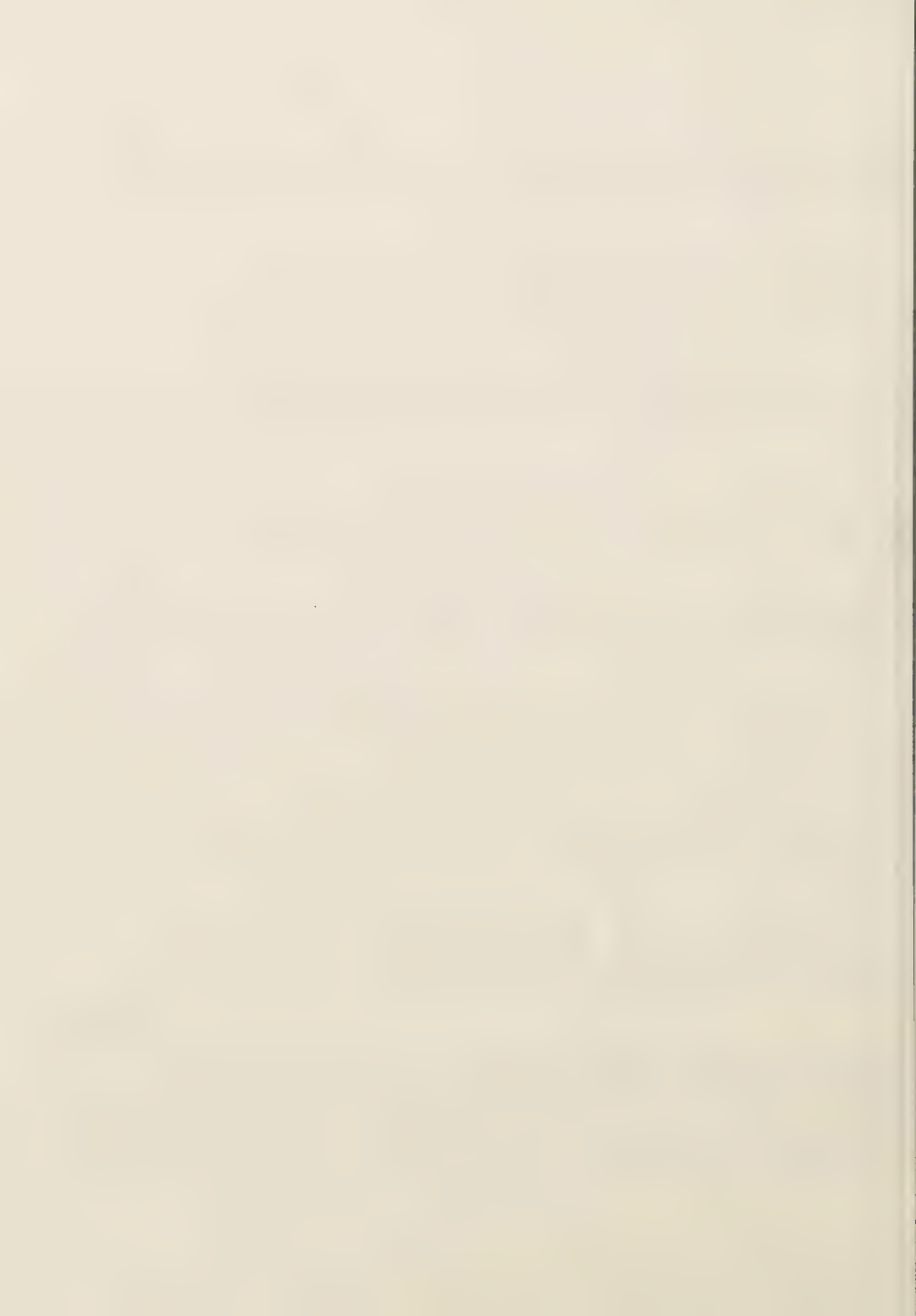
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Blutglucose (mg/dl)	Mittelwert aus 9 F- und 13-Kontrollen	n	59	61	59	59	60	60	52	48	44	43	40
		$\bar{x}$	277	231	243	224	217	220	215	213	211	211	210
		SEM	10,2	8,3	8,4	7,7	7,0	7,2	8,2	9,2	9,2	8,1	8,6
	9 h	n	49	54	52	56	51	49	45	36	33	39	36
		$\bar{x}$	289	239	251	222	218	218	217	209	213	208	206
		SEM	11,7	9,2	10,1	8,7	8,2	7,6	9,9	9,9	11,8	9,1	9,6
	13 h	n	57	57	53	50	55	51	49	40	40	37	32
		$\bar{x}$	262	229	237	226	211	227	218	219	203	212	215
		SEM	11,4	10,2	9,1	8,4	8,2	9,6	9,3	11,9	10,7	11,2	10,9
	16 h	n	20	13	10	8	7	6	9	7	8	5	6
		$\bar{x}$	291	243	251	231	190	179	270	246	227	267	252
		SEM	21,6	21,9	21,0	13,9	18,2	17,6	20,2	19,6	18,7	18,5	22,4
Glucose im 24-Std.-Sammelurin (g)	im 24-Std.-Sammelurin (g)	n	38	37	33	34	29	30	28	29	22	21	19
		$\bar{x}$	22,8	22,6	13,6	13,9	12,3	11,2	13,5	10,9	15,5	9,5	9,7
		SEM	5,0	4,2	3,2	3,0	3,0	2,3	2,6	2,5	3,0	2,4	2,1
	Gesamt in 24 Std.	n	62	62	62	62	62	61	56	53	49	46	44
		$\bar{x}$	24	30	31	34	35	38	37	38	40	42	43
		SEM	1,2	1,7	1,5	1,6	1,6	1,7	1,9	2,2	2,4	2,8	3,2
	morgens	n	56	62	62	62	62	61	56	53	48	46	44
		$\bar{x}$	14	18	20	23	24	26	27	28	30	31	32
		SEM	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,1	1,3	1,3	1,6	1,7
	abends	n	56	54	51	50	50	49	44	39	35	33	30
		$\bar{x}$	12	13	13	14	13	14	13	14	15	15	16
		SEM	0,6	1,4	1,0	1,0	0,9	0,9	0,9	1,2	1,5	1,7	2,1

Tabelle 10

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern mit einer Retinopathia diabetica.

Körpergewicht (in % des Idealgewichtes) $118 \pm 2,7$. Während der Behandlung keine Gewichtsänderung.

	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25 Tage
	27	20	19	18	15	16	13	11	8	7	4	2
	205	221	204	192	200	198	203	215	174	200	219	144
	11,5	11,8	10,9	14,0	15,7	12,7	14,6	19,8	14,2	20,4	20,5	2,0
	22	17	14	16	14	14	12	10	8	7	3	
	203	226	217	206	198	206	211	214	180	194	243	-
	15,1	12,6	13,2	13,4	16,6	12,4	20,4	18,4	16,7	13,6	15,3	
	21	16	15	17	9	10	9	9	5	5	3	2
	212	215	200	189	217	187	193	224	169	221	206	140
	13,5	17,0	14,5	18,2	28,3	19,2	17,6	32,1	9,5	41,5	38,8	2,0
	4	3	2	4	3							
	237	217	277	290	231	-	-	-	-	-	-	-
	26,1	50,3	4,5	30,3	61,4							
	11	10	9	7	4	5	4	3	2			
	16,6	17,4	11,9	11,6	20,0	5,4	6,8	14,7	1,5	-	-	-
	6,9	6,4	5,1	4,8	8,6	2,3	1,9	10,7	0,5			
	29	24	23	20	18	17	14	14	11	8	6	2
	46	47	49	53	50	50	55	55	51	50	47	71
	4,6	5,9	6,3	7,0	6,8	6,2	7,0	7,1	6,8	6,8	8,0	5,0
	29	24	23	20	18	17	14	14	11	8	6	2
	34	34	35	38	37	36	37	37	36	36	36	53
	2,5	3,0	3,3	3,6	3,7	3,5	4,0	4,1	4,2	4,8	5,8	3,0
	20	16	16	15	12	12	13	13	10	7	5	2
	17	20	20	20	20	20	19	19	17	16	14	18
	2,9	4,0	4,0	4,3	4,1	3,9	3,6	3,6	3,0	1,9	1,8	2,0



- 31 -													
Glucose Blutglucose : mg/dl													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12 Tage
		n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Mittelwert aus 9h und 13h-Kontrollen		119	120	118	118	113	108	101	85	68	54	39	22
		251	223	221	214	203	205	199	206	194	191	202	192
		SEM	7,3	5,6	5,2	4,6	4,3	5,2	4,8	5,6	5,8	8,7	9,0
	9 h	n	102	108	103	109	99	92	86	75	56	46	37
		Xi	262	239	232	224	211	214	209	217	190	197	204
		SEM	7,6	6,5	6,4	5,6	5,7	6,1	6,2	6,7	6,4	7,1	9,8
	13 h	n	113	117	107	107	103	98	96	73	57	44	26
		Xi	245	207	209	202	200	198	189	194	192	185	189
		SEM	8,4	6,2	6,0	5,1	4,6	6,2	5,7	7,4	7,3	8,0	8,5
	16 h	n	27	23	19	13	12	13	12	14	10	6	4
		Xi	270	242	231	213	181	186	223	222	204	274	204
		SEM	17,3	12,5	15,6	11,2	16,4	13,1	20,3	12,3	12,3	23,3	21,9
Glucose im 24-Std.-Sammelurin (g)		n	78	82	69	69	50	57	60	42	33	21	14
		Xi	23,6	17,7	12,0	12,9	14,6	9,3	10,7	8,5	10,0	7,7	9,6
		SEM	3,3	2,4	1,6	1,8	3,1	1,4	1,6	1,6	2,0	1,3	4,5
	Gesamt in 24 Std.	n	123	122	121	119	116	115	108	91	74	60	42
		Xi	24	29	31	33	34	35	35	36	38	40	41
		SEM	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	1,1	1,1	1,2	1,5	1,7	2,1
	morgens	n	109	122	121	119	116	115	108	91	74	60	42
		Xi	15	18	20	22	24	25	26	27	29	30	32
		SEM	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,8	1,0	1,1	1,4
	abends	n	105	107	106	101	96	89	78	61	49	42	28
		Xi	12	12	12	13	12	13	13	13	14	14	14
		SEM	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,9	1,0

Tabelle 11

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern, die 12 Tage oder weniger stationär behandelt wurden.

Körpergewicht (in % des Idealgewichtes) $118 \pm 1,9$. Während der Behandlung keine Gewichtsänderung.

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Glucose	Blutglucose (mg/dl)	Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h -Konzentrationen	n	49	51	51	51	49	51	48	50	52	49	48	
			$\bar{x}$	265	235	256	234	217	218	212	210	206	197	191	
			SEM	10,6	9,6	10,3	10,9	9,7	9,2	10,4	9,5	8,3	9,4	8,8	
		9 h	n	40	41	44	47	42	45	45	44	42	43	45	
			$\bar{x}$	287	238	266	229	226	226	220	210	208	203	187	
			SEM	13,5	12,2	11,8	14,2	11,7	10,8	12,6	11,8	11,4	10,7	9,3	
		13 h	n	49	42	46	46	43	45	42	46	46	44	39	
			$\bar{x}$	252	222	246	233	200	212	205	210	197	191	188	
			SEM	12,4	11,4	11,6	10,1	11,3	10,9	10,2	10,6	9,6	11,6	11,4	
		16 h	n	17	14	11	7	8	9	8	8	7	9	7	
$\bar{x}$	256		233	269	241	220	226	275	251	201	214	189			
SEM	23,9		20,1	20,5	40,6	23,4	23,7	21,0	27,5	11,9	32,1	28,0			
Glucose	im 24-Std.-Sammelurin (g)	n	36	30	36	30	26	31	31	30	22	23	27		
		$\bar{x}$	32,1	24,5	25,6	24,3	13,0	17,1	15,7	15,7	14,7	17,1	13,6		
		SEM	6,7	5,5	5,5	5,0	2,6	3,8	3,4	4,0	4,1	6,8	4,8		
		Gesamt in 24 Std.	n	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	
			$\bar{x}$	24	28	30	34	36	37	39	41	41	42	41	
			SEM	1,4	1,2	1,5	1,7	2,1	2,2	2,4	2,6	2,9	3,0	3,1	
			morgens	n	45	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
				$\bar{x}$	15	17	20	23	25	26	27	29	30	31	31
				SEM	0,7	0,7	0,9	0,9	1,2	1,2	1,3	1,3	1,5	1,6	1,6
		abends	n	49	46	45	44	42	41	41	39	35	34	31	
$\bar{x}$	12		12	12	14	14	15	15	16	17	17	18			
SEM	0,8		0,7	0,9	1,1	1,1	1,1	1,2	1,5	1,6	1,7	1,9			

Tabelle 12

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern, die 13 bis 18 Tage stationär behandelt wurden.
 Körpergewicht (in % des Idealgewichtes) $111 \pm 3,1$. Während der Behandlung kein Gewichtsänderung.

3 14 15 16 17 18 Tage

8 32 22 16 7 4

0 189 203 201 207 220

0 11,1 15,0 18,8 36,6 63,8

2 26 22 14 6 2

9 190 208 212 189 246

,1 11,9 16,5 19,9 17,8 117,5

6 26 17 12 6 4

0 200 194 193 190 229

9 14,6 18,5 25,8 46,8 64,2

5 7 3 2 3

8 254 172 277 203 -

,3 33,8 41,2 123,5 35,7

0 12 11 4 5 2

,9 22,7 14,5 27,0 19,8 39,0

,9 11,6 6,7 21,9 13,1 37,0

2 35 25 18 10 5

2 47 48 54 64 75

5 4,6 5,6 7,3 11,4 20,8

2 35 25 18 10 5

2 36 36 39 47 56

9 2,7 3,3 4,3 7,1 11,9

8 20 15 13 8 3

9 20 20 21 22 32

1 2,6 2,8 3,4 4,7 9,5

		Blutglucose (mg/dl)												
Insulin (E)	Glucose		Mittelwert aus 9h und 13h-Kontrollen											
			9 h											
			13 h											
			16 h											
	im 24-Std.-Sammelurin (g)													
	Gesamt in 24 Std.													
	morgens													
	abends													

Tabelle 13

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern, die 19 - 24 Tage stationär behandelt wurden.

Körpergewicht (in % des Idealgewichts) $119 \pm 2,6$. Während der Behandlung keine Gewichtsänderung.

	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25 Tage
3	40	40	39	37	36	37	32	30	21	15	10	
3	221	221	210	198	200	187	206	199	197	211	215	-
3	11,9	9,4	6,7	9,0	9,0	9,2	8,9	11,1	15,0	20,3	21,9	
1	35	35	29	34	35	29	28	29	17	10	9	
3	218	226	225	203	197	194	221	204	210	223	221	-
4	10,7	10,3	8,5	9,5	9,4	10,1	10,7	11,0	15,0	20,8	18,0	
3	33	36	35	32	25	24	27	25	17	13	9	
1	218	217	203	207	200	178	188	191	202	222	212	-
0	14,4	11,8	8,4	11,4	12,8	12,2	12,0	15,6	20,0	26,1	32,9	
5	4	5	2	3	5	2						
0	225	246	277	311	215	258	-	-	-	-	-	-
8	20,6	52,4	4,5	30,7	39,5	0,5						
7	19	17	16	13	12	16	9	8	8	5	3	
5	21,3	15,8	12,9	8,2	17,7	8,6	21,4	18,4	13,4	28,6	16,7	-
0	5,4	3,9	4,0	3,0	5,5	4,7	11,2	6,7	4,4	12,4	10,7	
3	43	43	43	43	43	43	38	34	26	16	11	
3	54	54	54	54	54	53	56	57	55	50	44	-
8	3,9	4,0	4,0	4,0	3,8	3,6	3,9	4,2	4,5	4,7	4,7	
3	43	43	43	43	43	43	38	34	26	16	11	
7	37	37	38	38	39	38	39	39	39	36	32	-
0	2,1	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,3	2,6	2,9	3,3	3,3	
5	36	36	36	36	34	34	33	30	23	14	9	
0	20	20	19	19	19	19	19	19	18	17	15	-
1	2,2	2,0	2,0	2,0	1,8	1,7	1,8	1,8	1,7	1,4	1,8	

		Glucose												Insulin (E)			
		Blutglucose (mg/dl)															
		Mittelwert aus 9 h- und 13 h-Kontrollen															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
Glucose	im 24-Std.-Sammelurin (g)	n	144	150	148	150	146	143	138	122	113	106	94	82			
		$\bar{x}$	280	241	245	234	222	222	222	222	217	209	216	218			
		SEM	6,8	5,8	5,7	5,1	4,8	5,1	5,3	5,3	5,6	5,1	5,4	6,9			
		9 h	n	120	135	125	134	127	126	118	108	89	90	90	73		
			$\bar{x}$	291	253	262	240	230	232	234	232	221	218	216	227		
			SEM	7,3	6,3	6,2	5,9	5,6	5,6	6,2	6,3	6,6	6,0	5,7	7,9		
		13 h	n	140	136	139	133	133	126	128	111	96	95	75	64		
			$\bar{x}$	267	226	234	221	215	214	211	214	208	204	211	214		
			SEM	7,7	7,0	6,6	5,5	5,6	6,1	5,6	6,7	7,1	6,9	6,8	8,9		
		16 h	n	31	28	19	13	7	11	14	9	14	11	7	10		
			$\bar{x}$	319	245	254	236	242	225	266	265	198	262	270	265		
SEM	19,4		12,9	17,5	19,5	36,0	21,5	16,0	17,9	16,6	25,6	16,6	24,9				
Glucose	im 24-Std.-Sammelurin (g)	n	98	94	99	82	70	79	81	69	53	47	42	35			
		$\bar{x}$	26,9	21,3	18,2	16,8	11,8	12,5	14,4	14,6	12,9	12,8	13,7	11,7			
		SEM	3,4	2,6	2,5	2,1	2,0	1,7	1,9	2,7	2,2	3,5	3,2	1,9			
		Gesamt in 24 Std.	n	154	154	153	153	150	149	144	130	121	114	101	91		
			$\bar{x}$	26	33	35	38	40	42	43	46	49	50	52	53		
			SEM	0,8	1,0	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,5	1,7	1,8	2,1	2,3		
		morgens	n	133	154	153	153	150	149	144	130	120	114	101	91		
			$\bar{x}$	15	19	21	23	26	27	28	30	33	34	35	36		
			SEM	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	0,9	1,0	1,0	1,1	1,3		
		abends	n	146	147	150	147	145	144	138	126	115	109	92	83		
			$\bar{x}$	13	15	14	15	15	15	16	16	17	17	18	18		
SEM	0,4		0,7	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,2				

Tabelle 14

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern, die täglich zwei Insulininjektionen benötigten.

Körpergewicht (in % des Idealgewichtes) $119 \pm 1,6$. Während der Behandlung keine Gewichtsänderung.

13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Tage
8	58	53	50	40	41	36	34	32	24	19	13	5	
23	222	229	212	214	214	200	216	211	214	208	222	205	
3	9,7	8,2	7,6	10,6	10,0	9,8	9,6	10,9	14,1	16,4	18,7	30,5	
57	49	47	37	36	37	28	31	30	20	15	12	3	
240	220	236	227	219	212	206	226	219	220	224	228	233	
3,3	9,1	9,4	9,2	10,3	10,1	10,4	10,8	12,0	14,9	15,4	15,0	39,8	
55	51	47	44	35	31	26	29	27	20	17	12	4	
216	221	220	206	217	222	197	204	205	219	215	220	191	
3,0	11,5	10,6	9,3	12,5	14,2	13,1	13,1	14,5	18,0	20,5	27,7	38,1	
8	8	6	3	6	4	2							
193	260	248	318	278	220	258	-	-	-	-	-	-	
14,4	28,4	41,4	41,3	20,5	50,5	0,5							
35	32	30	22	20	16	18	13	12	8	7	6		
14,0	20,4	14,1	15,6	12,4	19,2	10,2	18,1	17,8	17,9	28,6	15,0	-	
3,6	5,3	3,3	4,7	3,7	5,7	4,3	7,8	4,5	4,0	9,2	5,0		
71	63	57	55	49	44	41	39	36	29	20	15	6	
57	60	59	60	62	63	60	61	62	62	60	58	75	
2,9	3,2	3,4	3,6	3,9	4,0	3,5	3,7	3,9	4,1	4,4	5,2	10,4	
71	63	57	55	49	44	41	39	36	29	20	15	6	
39	40	40	41	43	44	41	42	42	43	42	41	53	
1,6	1,8	2,0	2,1	2,4	2,5	2,3	2,4	2,6	2,8	3,0	3,8	5,6	
65	59	54	51	47	42	40	39	36	29	20	15	6	
20	21	20	20	20	20	19	19	20	19	18	17	22	
1,5	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,5	1,6	1,7	1,6	1,7	2,0	5,0	

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Glucose	Blutglucose (mg/dl)	Mittelwert aus 9 F- und 13 N-Kontrollen	n	72	71	69	66	65	65	62	61	53	44	38
			$\bar{x}$	244	217	221	209	202	201	193	200	184	183	174
			SEM	9,4	6,7	6,5	7,2	6,2	6,9	6,2	7,3	6,6	8,7	10,6
		9 h	n	59	60	65	64	56	53	58	53	45	42	34
			$\bar{x}$	257	226	223	211	207	210	195	200	182	182	167
			SEM	11,4	9,0	8,0	8,9	8,3	8,3	8,1	8,8	8,6	9,6	11,6
		13 h	n	68	65	61	59	59	57	55	52	46	34	27
			$\bar{x}$	234	205	216	205	200	198	189	197	184	177	167
			SEM	10,3	8,0	7,1	7,7	7,3	7,9	7,3	8,8	7,5	10,4	12,7
		16 h	n	29	20	15	13	17	16	13	17	9	7	8
			$\bar{x}$	230	230	237	230	200	200	217	217	197	201	165
			SEM	15,9	14,1	17,8	20,5	15,9	13,5	17,1	13,1	12,5	22,8	13,9
Insulin (E)		im 24-Std.-Sammelurin (g)	n	47	45	36	42	33	35	39	30	22	18	17
			$\bar{x}$	19,0	15,6	15,9	14,4	15,1	11,1	10,1	9,3	10,3	9,8	10,4
			SEM	3,2	3,1	4,1	3,0	3,4	2,3	1,8	2,6	2,6	2,1	4,2
		Gesamt in 24 Std.	n	72	71	71	69	69	69	67	64	56	49	44
			$\bar{x}$	21	24	26	28	29	30	30	30	30	31	31
			SEM	1,1	0,8	0,9	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2	1,5	1,5	1,7
		morgens	n	64	71	71	69	69	69	67	64	56	49	44
			$\bar{x}$	14	16	19	22	23	25	25	27	27	28	28
			SEM	0,7	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	1,0	1,1	1,3
		abends	n	55	55	48	45	41	34	29	21	13	11	9
			$\bar{x}$	11	10	10	10	10	10	10	10	13	12	12
			SEM	0,7	0,6	0,7	0,9	0,9	1,0	1,2	1,7	2,2	1,9	2,0

Tabelle 15

Verhalten der Blutglucosekonzentrationen, der Harnglucoseausscheidung und des Insulinbedarfs bei vorher mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern, die täglich eine Insulininjektion benötigten.

Körpergewicht (in % des Idealgewichtes) $112 \pm 2,4$. Während der Behandlung keine Gewichtsänderung.

	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25 Tage
3	20	16	13	12	7	8	5	5	4	3	4	2
2	171	166	197	171	158	174	195	196	180	245	226	210
7	10,0	11,4	12,8	8,7	17,4	15,3	20,0	27,1	34,2	50,4	20,0	42,5
3	17	14	10	11	7	7	4	4	2	2	3	
6	170	163	202	177	152	181	232	205	189	177	230	-
7	11,3	15,0	17,0	11,5	20,5	16,7	25,8	34,1	18,5	31,5	22,1	
1	14	13	11	11	4	3	5	5	4	3	4	
1	183	165	181	172	175	142	174	184	187	268	224	-
7	15,6	11,4	14,2	12,7	21,1	12,5	19,6	31,8	36,6	61,0	24,8	
2	3	2										
8	198	127	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	16,8	29,5										
7	5	3	4	5		3		3	4	2		
3	12,6	11,3	2,0	6,4	-	3,7	-	6,7	4,3	5,0	-	-
8	6,7	1,2	0,6	2,8		1,3		3,7	1,6	1,0		
2	23	19	14	12	12	10	7	6	5	4	4	2
8	31	30	32	33	32	32	33	32	30	28	28	34
9	2,4	2,4	2,5	2,2	2,1	2,7	2,3	2,5	2,9	5,0	4,1	4,0
2	23	19	14	12	12	10	7	6	5	4	4	2
6	29	28	29	31	31	31	32	31	30	28	28	34
5	1,9	1,9	1,8	1,9	1,8	2,2	1,1	1,3	2,9	5,0	4,1	4,0
6	5	4	3	3								
2	12	11	12	8	-	-	-	-	-	-	-	-
4	1,7	1,9	2,3	2,3								

B) Besprechung der Ergebnisse

Es wurde ein Kollektiv von 226 Patienten untersucht (Tab. 1). Hiervon waren 64,6 % weiblich und 35,4 % männlich. Das Durchschnittsalter betrug 62,8 Jahre. Mit einer Kombinationstherapie wurden 132 Patienten (109 Glibenclamid und Buformin bzw. Phenformin) vor der Umstellung auf Insulin behandelt. Eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen erhielten 94 Patienten. Davon waren 68 Patienten mit Glibenclamid vorbehandelt worden. Die anderen oralen Antidiabetika waren die Sulfonylharnstoffe Tolbutamid, Glibornurid, Glisopexid, Glurenorm und das Biguanidpräparat Metformin. Bei 62 Patienten war eine Retinopathia diabetica nachweisbar. Bei 150 Patienten bestanden solche Zeichen nicht. Bei 14 Patienten fanden sich in den bearbeiteten Unterlagen hierzu keine Angaben. Das Gewicht betrug bei 53 Patienten weniger als 100 % des entsprechenden Idealgewichtes, bei 90 Patienten 110 % oder weniger, bei 133 Patienten mehr als 110 %, bei 48 Patienten mehr als 130 %. Während des stationären Aufenthaltes wurden die Patienten neben der medikamentösen Therapie immer auch diätetisch behandelt. Durchschnittlich erhielten die Patienten ca. 12,5 BE (± 150 g Kohlenhydrate) sowie die entsprechende Menge Fett und Eiweiß. Das Körpergewicht betrug im Durchschnitt bei der Aufnahme $63,2 \pm 0,7$ kg und zum Zeitpunkt der Entlassung $62,7 \pm 0,7$ kg ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Somit kam es bei einer Ernährung mit 1400 bis 1500 kcal während einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von $16,1 \pm 0,4$ Tagen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) lediglich zu einer geringen Reduktion des Körpergewichtes im Mittel um 500 g, was einer normalen Tagesschwankung bei isokalorischer Ernährung entspricht.

Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug $9,7 \pm 0,4$ Jahre ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Allergien nach Insulinverabreichung zeigten 24 von 226 Patienten (10,6 %). Die Triglyceride im Serum betrugen bei der Aufnahme im Mittel 356 mg/dl (Tab. 1). Einige Patienten erhielten noch in den ersten Tagen der stationären Behandlung eine orale antidiabetische Therapie weiter. Vom Beginn der Insulintherapie an gerechnet verweilten die Patienten im Durchschnitt $13,4 \pm 0,4$ Tage ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) in stationärer Behandlung. 6, 12, 18 bzw. 24 Tage nach Beginn der Insulintherapie befanden sich noch 96,5 %, 56,6 %, 24,8 % bzw. 8,4 % der Patienten in stationärer Behandlung (Abb. 1).

Der Blutglucosemittelwert aus zwei Kontrollen (postprandial morgens 9 Uhr und postprandial mittags 13 Uhr) betrug im Gesamtkollektiv am ersten Behandlungstag 268 mg/dl. In den einzelnen Gruppen betrug der Blutglucosemittelwert am ersten Behandlungstag: 254 mg/dl im Kollektiv mit 110 % des Idealgewichtes oder weniger, 265 mg/dl im Kollektiv ohne nachweisbare Retinopathia diabetica, 266 mg/dl im Kollektiv, das vor der Umstellung auf Insulin Glibenclamid erhielt, 270 mg/dl bei der mit Glibenclamid und Buformin bzw. Phenformin vorbehandelten Gruppe, 277 mg/dl im Kollektiv der Patienten mit Übergewicht und im Kollektiv mit nachweisbarer Retinopathia diabetica. Die Ausgangswerte zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Im Gesamtkollektiv fiel der Blutglucosemittelwert vom Beginn der Insulinbehandlung an in den ersten 10 Tagen fast linear ab (Tab. 2). Vom ersten Tag der Insulinbehandlung bis zum 10. Tag fand sich ein mittlerer Abfall der Blutglucosekonzentrationen um 66 mg/dl. In den folgenden Tagen schwankten die Werte zwischen 195 und 223 mg/dl. Ein ähnliches Verhalten zeigte die täglich in ein oder mehreren Teilfraktionen bestimmte Harnglucoseausscheidung im Gesamtkollektiv. Es zeigte

sich ein allmählicher Abfall von 24 g Glucose am ersten auf 12g am zwölften Behandlungstag. Danach schwankten die Werte relativ stark zwischen 9g/die und 23g Glucose /die (Tab.2).

Wenn man das Gesamtkollektiv in Einzelkollektive, gebildet nach unterschiedlich langer Behandlungsdauer, einteilt, so zeigten Blutglucose und Harnglucoseausscheidung folgendes Verhalten: Im Kollektiv mit einer Behandlungsdauer von 12 Tagen oder weniger fiel die Blutglucose vom Beginn der Insulintherapie an bis zum Ende der stationären Behandlung beinahe linear ab (Abb.2). Der Blutglucosemittelwert fiel von 251 mg/dl auf 192 mg/dl. Ein ähnliches Verhalten zeigte die Harnglucoseausscheidung, die von 24 g auf 7 g/die abfiel (Tab.11). In der Gruppe mit einer Behandlungsdauer von 13 bis 18 Tagen fiel der Blutglucosemittelwert in den ersten Tagen beinahe linear von 265 mg/dl auf 191 mg/dl ab. Vom 13. bis zum 18. Tag war dieser lineare Verlauf infolge der täglich kleiner werdenden Anzahl der Patienten nicht mehr erkennbar. In diesen sechs Tagen bewegte sich der Blutglucosemittelwert zwischen 189 und 220 mg/dl. Die tägliche Harnglucoseausscheidung fiel von 32 g am ersten auf 11 g am zwölften Tag. Vom 13. bis zum 18. Tag zeigte die tägliche Harnglucoseausscheidung in der sich schnell verkleinernden Diabetikergruppe relativ starke Schwankungen (13 - 39 g Glucose/Tag, Tab.12). Im Kollektiv mit einer Behandlungsdauer von 19 bis 24 Tagen fiel die mittlere Blutglucosekonzentration in den ersten 18 Tagen allmählich von 305 mg/dl auf 200 mg/dl ab. Vom 19. bis 24. Tag bewegte sich der Blutglucosemittelwert zwischen 187 und 215 mg/dl (Abb. 2, Tab. 13). Die Harnglucoseausscheidung zeigte in diesem Kollektiv uncharakteristische Schwankungen.

Bei Vergleich der Patientengruppen die täglich eine bzw. zwei Insulingaben benötigten, ist zunächst festzustellen, daß 154 Patienten (68 % des Gesamtkollektivs) zwei und

72 Patienten (32 %) eine Insulingabe erhielten. In beiden Gruppen stieg der Insulinbedarf von Tag zu Tag beinahe linear an (Abb. 3, Tab. 14, 15). Die Insulinmenge war bei den Patienten, die nur eine Injektion benötigten, etwa vom sechsten Behandlungstag an annähernd konstant. Bei zwei täglichen Insulininjektionen stellte sich ein mittlerer Gesamtbedarf von 60 E etwa vom 14. Behandlungstag an ein (Abb.3). Der maximale durchschnittliche tägliche Insulinbedarf betrug $34 \pm 4,0$ E ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) bei einer und $63 \pm 4,0$ E ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) bei zwei täglichen Insulingaben. 10 E erhielt ein Patient (0,4 %), 11 - 20 E 23 Patienten (10,2 %), 21 - 30 E 48 (21,3 %), 31 - 40 E 65 (28,8 %), 41 - 50 E 31 (13,7 %), 51 - 60 E 21 (9,3 %), 61 - 70 E 11 (4,8 %), 71 - 80 E 15 (6,7 %), 81 - 90 E 3 (1,3 %), 91 - 100 E 3 (1,3 %) und mehr als 100 E 5 Patienten (2,2 %) (Abb.6). Die Blutglucose sowie die Harnglucoseausscheidung lag fast während der ganzen Dauer der stationären Behandlung höher in der Gruppe mit zwei Insulingaben. Die Unterschiede der mittleren Blutglucosekonzentrationen stiegen z.B. am 13. bis 15. Behandlungstag bis zu 50 - 60 mg/dl an. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug in der Gruppe mit zwei Insulingaben 119 % und in der Gruppe mit einer Insulingabe 112 % des Idealgewichtes.

Bei Vergleich der beiden Kollektive, die vor der Umstellung auf Insulin mit einer Kombinationstherapie (Glibenclamid und Buformin bzw. Phenformin) bzw. einer Glibenclamid-Monotherapie behandelt worden waren, bestanden hinsichtlich des Verhaltens der Blutglucose und des Insulinbedarfs keine signifikanten Unterschiede (Tab.3, 4). Die tägliche Harnglucoseausscheidung war in der Kombinationstherapiegruppe im Verlauf der Therapie gering (4 bis 8g), aber fast während der ganzen stationären Behandlung, höher als in der Monotherapiegruppe. Die Gruppen

mit einer Kombinations- bzw. Monotherapie zeigten weder in Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht ($119 \% \pm 2,1$ bzw. $116 \% \pm 2,3$ des Idealgewichtes, $\bar{x} \pm \text{SEM}$) noch im Hinblick auf die mittlere Diabetesdauer (9,9 bzw. 8,9 Jahre) signifikante Unterschiede (Tab.1). Im Gegensatz zur weitgehenden Übereinstimmung der bisher miteinander verglichenen Parameter lagen die mittleren Triglyceridspiegel bei der Kombinationstherapiegruppe mit 451 mg/dl deutlich über derjenigen der Monotherapiegruppe (276 mg/dl) (Tab.1).

In den nach dem Körpergewicht gebildeten Gruppen (Tab.5 - 8, Abb.4) war das Verhalten der Blutglucose sehr ähnlich. Nur während der ersten Hälfte der Behandlungszeit war der Blutglucosemittelwert bei den übergewichtigen Patienten etwas höher. In der zweiten Hälfte überschneiden sich die Blutglucosemittelwerte in beiden Gruppen. Der etwas höhere Blutglucosemittelwert in der ersten Hälfte der stationären Behandlung ist ausschließlich durch den postprandialen Blutzuckerwert um 9 Uhr morgens bedingt. Der 13 Uhr-Kontrollwert zeigt dagegen in beiden Gruppen keine Unterschiede. Die tägliche Harnglucoseausscheidung war bei den übergewichtigen Patienten an den meisten Behandlungstagen niedriger. Die übergewichtigen benötigten jedoch mehr Insulin; nur in den letzten Tagen der stationären Behandlung stieg der Insulinbedarf der ideal- bzw. untergewichtigen Patienten über denjenigen der übergewichtigen an. Der Insulinbedarf betrug z.B. am 12. Behandlungstag in der Gruppe mit 100 % des Idealgewichtes oder weniger $39 \pm 3,1$ E, in der Gruppe bis 110 % des Idealgewichtes $39 \pm 2,4$ E, in der Gruppe mit mehr als 110 % $52 \pm 2,8$ E und in der Gruppe mit 130 % oder mehr $54 \pm 4,5$ E ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) (Tab.5-8). In dem Patientenkollektiv mit Übergewicht lagen die Triglyceride mit 471 mg/dl mehr als doppelt so hoch wie in dem Kollektiv bis 110 % des Idealgewichtes mit 192 mg/dl (Tab.1). Die Häufigkeit einer Retinopathie

stieg mit dem durchschnittlichen Körpergewicht an, Sie betrug 24 %, 25 %, 31 % und 40 % in den einzelnen Gewichtskollektiven (Gruppe 5, 3, 4, 6). Die mittlere Diabetesdauer betrug in diesen Kollektiven $8,2 \pm 1,0$, $8,2 \pm 0,7$, $10,7 \pm 0,5$ und $9,5 \pm 0,7$ Jahre ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Ein signifikanter Unterschied war nicht feststellbar. Die Gruppe der Patienten mit Idealgewicht (≤ 110 %) bestand zu 53 % aus Frauen und zu 47 % aus Männern. Die Gruppe der übergewichtigen Patienten (> 110 %) setzte sich zu 72 % aus Frauen und 28 % aus Männern zusammen. (Gesamtkollektiv: 65 % Frauen und 35 % Männer). (Tab.1).

In den beiden Kollektiven ohne bzw. mit nachweisbarer Retinopathia diabetica ($n=150$ bzw. $n=62$) waren das Verhalten von Blutglucose, Harnglucoseausscheidung und Insulinbedarf sehr ähnlich (Tab.9 und 10). Ebenso waren das Gewichtsverhalten (115 % bzw. 118 % des Idealgewichtes) sowie die Höhe der Triglyceride (370 bzw. 326 mg/dl) in den Kollektiven ohne bzw. mit Retinopathie weitgehend gleich (Tab.1). Dagegen lag, wie zu erwarten, die Diabetesdauer in dem Kollektiv mit Retinopathia diabetica mit 12,6 Jahren im Mittel 4,2 Jahre über der Diabetesdauer des Kollektivs ohne Retinopathie (Tab.1). Der Prozentsatz von weiblichen und männlichen Patienten entsprach mit 67 % und 33 % in dem Kollektiv ohne Retinopathie etwa dem Prozentsatz des Gesamtkollektivs (65 % und 35 %), während sich in der Gruppe mit Retinopathie der Prozentsatz von 58 % weiblichen und 42 % männlichen Patienten in Richtung auf das männliche Geschlecht verlagert hatte (Tab.1). Die Gruppen ohne bzw. mit Retinopathie zeigten bezüglich des Serumkreatinins mit $0,9 \pm 0,03$ bzw. $1,0 \pm 0,04$ mg/dl ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) und der Kreatininclearance mit $75,2 \pm 6,7$ bzw. $75,9 \pm 5,7$ ml/min. ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) praktisch keine

Unterschiede.

Es wurde eine weitere Gruppe von Patienten analysiert, bei denen ambulante Blutglucosewerte über mehrere Monate vor der Umstellung auf Insulin vorlagen (Abb.5). Diese Patienten waren mit Glibenclamid und Buformin oder mit Glibenclamid alleine vorbehandelt worden. Im Durchschnitt betrug die Buformindosis 350 mg, die Glibenclamiddosis 15 mg/die. In den letzten vier Monaten vor der Umstellung auf Insulin läßt sich ein kontinuierliches Ansteigen der Blutglucose feststellen. Vom Beginn der Insulintherapie an ist ein annähernd kontinuierliches Abfallen der Blutglucose bis zum achten Behandlungstag festzustellen; anschließend kommt es zu einem allmählichen Anstieg. Ursache des späteren Anstiegs der Blutglucose dürfte die Inhomogenität des Patientengutes bezüglich der Schwere der Insulineinstellbarkeit mit entsprechend unterschiedlich langer stationärer Verweildauer sein. Der Insulinbedarf stieg im Laufe der stationären Behandlung kontinuierlich an. Der maximale durchschnittliche Insulinbedarf betrug am 12. Behandlungstag 56 E.

4. Diskussion

Zur medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus stehen neben den verschiedenen Insulinen zwei Gruppen von Pharmaka zur Verfügung: orale Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe und vom Typ der Biguanide. Obwohl der blutzuckersenkende Effekt der Sulfonylharnstoffderivate bereits im Jahre 1942 durch den französischen Physiologen Loubatières nachgewiesen wurde, fanden sie erst Mitte der 50er Jahre Eingang in die Klinik. Allgemein anerkannt ist die blutzuckersenkende Wirkung über eine Stimulierung der Insulinfreisetzung aus den B-Zellen des Pankreas. Diese Hauptwirkung fand ihre Bestätigung in einer über 20-jährigen therapeutischen Erfahrung (Lit. bei 11, 12, 16). Andere extrapankreatische Wirkungen der Sulfonylharnstoffe wurden immer wieder beschrieben, sind jedoch in der praktischen Behandlung des Diabetes mellitus von untergeordneter Bedeutung (Lit. bei 20). Bei den gebräuchlichen Sulfonamidderivaten wird der stärkste blutzuckersenkende Effekt durch das Glibenclamid und durch das in Deutschland selten angewandte Chlorpropamid erzielt, während andere Präparate wie Tolbutamid, Glibornurid, Glisopexid, Glipidon und Glipizid schwächer blutzuckersenkend wirken.

Die Biguanidderivate Phenformin, Buformin und Metformin wurden ebenfalls Mitte der 50er Jahre in die Klinik eingeführt. Trotz unterschiedlicher Dosierung bestehen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der blutzuckersenkenden Wirkung beim Diabetiker. Im Gegensatz zur Hauptwirkung der Sulfonylharnstoffe entfalten die Biguanide einen extrapankreatischen Effekt. Als Erklärung dafür dienen eine gesteigerte periphere Glucoseutilisation, eine Beeinträchtigung der enteralen Resorption und insbesondere eine Einschränkung der Glucoseneubildung (Lit. bei 11, 12, 16).

Unter dem Eindruck der Ergebnisse der UGDP-Studie wurden von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft im Jahre 1971 Empfehlungen zur oralen Diabetestherapie erarbeitet (16). Eine Therapie mit Sulfonamidderivaten kann bei Patienten mit einem Diabetes vom Erwachsenentyp erwogen werden, wenn eine vorausgegangene alleinige Behandlung mit Diät und Gewichtsreduktion erfolglos war. Neben einer Monotherapie mit Biguaniden, die besonders bei übergewichtigen Diabetikern bevorzugt empfohlen wurde, war die wichtigste und häufigste Indikationsform der Biguanide die Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen. Eine Therapie mit blutzuckersenkenden Tabletten ist stets dann kontraindiziert, wenn der Patient mit Diät alleine behandelt werden kann oder wenn eine Insulinbehandlung erforderlich ist.

Seit der Einführung der Sulfonylharnstoffe und der Biguanide in die Diabetestherapie wurde von einer großen Anzahl von Autoren immer wieder über erfolgreiche Therapieversuche bei Diabetikern vom Erwachsenentyp berichtet. Besonders eindrucksvoll waren die therapeutischen Erfolge, die nach Umstellung einer Therapie mit Insulin auf orale Antidiabetika mitgeteilt wurden. Die besten Therapieerfolge wurden nach Anwendung starkwirksamer Sulfonylharnstoffe, wie z.B. Glibenclamid, und hier besonders im Zusammenhang mit einer Kombinationstherapie mit Biguaniden mitgeteilt. Eine der ersten größeren klinischen Studien war eine Untersuchung, bei der es gelang, 97 von 106 Diabetikern, die vorher mit Insulin behandelt worden waren, auf eine Therapie mit Glibenclamid alleine bzw. auf eine Kombinationstherapie mit einem Biguanidpräparat umzustellen (14). 37 dieser 97 Patienten wurden auf Glibenclamid alleine umgestellt und zwar auf durchschnittlich 7,5 mg/die. Vor der

Umstellung wurde eine Insulindosis im Durchschnitt von 23 E/die verabreicht. Die Blutglucose betrug im Mittel 171 mg/dl vor und 153 mg/dl (postprandial) nach der Umstellung. Das Durchschnittsalter betrug 63,2 Jahre. 60 der 97 Patienten wurden auf eine Kombinationstherapie mit Glibenclamid und Buformin umgestellt und zwar auf durchschnittlich 13,5 bzw. 315 mg/die. Vor der Umstellung wurde dieser Gruppe im Mittel 36 E Insulin täglich verabreicht. Die Blutglucose betrug 224 mg/dl vor und 171 mg/dl nach der Umstellung. Das Durchschnittsalter dieser zweiten Gruppe betrug 64,7 Jahre. Andere Autoren (4) berichteten von 38 Patienten, die erfolgreich von einer Therapie mit Insulin auf eine Kombinationstherapie mit Glibenclamid und Biguaniden umgestellt werden konnten. Vor der Umstellung wurden im Durchschnitt täglich 33,5 E Insulin verabreicht. Die Blutglucose (präprandial) und die Harnglucoseausscheidung betrugen 183 mg/dl bzw. 8,2 g/die. Nach der Umstellung erhielten die Patienten im Durchschnitt 11,2 mg Glibenclamid und 110 mg Phenformin. Die Blutglucose und die Harnglucoseausscheidung betrugen 160 mg/dl und 5,1 g/die. Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug 65,2 Jahre, die mittlere Diabetesdauer 10,6 Jahre, das mittlere Übergewicht 13 kg nach Broca.

Da die Behandlung des Diabetes mellitus immer eine Langzeittherapie darstellt, spielen für die Kontraindikationen insbesondere auch die Nebenwirkungen der Substanzen eine wichtige Rolle (Lit. bei 11, 12, 16). Die millionenfache Anwendung blutzuckersenkender Sulfonamide für einen Zeitraum von mehr als zwei Jahrzehnten hat gezeigt, daß es sich bei diesen Präparaten um wirkungsvolle und relativ sichere Substanzen handelt. Nebenwirkungen, die die Haut, das blutbil-

dende System, die Leber und den Gastrointestinaltrakt betreffen können, sind selten. Sie treten fast immer in den ersten sechs Wochen nach Behandlungsbeginn auf und werden vor allem bei Therapie mit den älteren Derivaten Chlorpropamid und Carbutamid beobachtet. Wichtigste "Nebenwirkungen" der Sulfonamidderivate sind die Hypoglykämien, die nach Verabreichung aller Präparate dieser Stoffgruppe möglich sind, am häufigsten jedoch nach Applikation von Glibenclamid beobachtet wurden. Sie sind jedoch stets Ausdruck der Wirksamkeit dieser Präparate und keine Nebenwirkungen im eigentlichen Sinne. Bei den Biguaniden waren dosisabhängige gastrointestinale Nebenwirkungen häufig, die wegen ihrer raschen Rückbildung nach Dosisreduktion als ungefährlich angesehen wurden. Heute ist jedoch bekannt, daß gastrointestinale Unverträglichkeitserscheinungen insbesondere bei älteren biguanidbehandelten Patienten im Zusammenhang mit anderen Kontraindikationen, wie z.B. einer Niereninsuffizienz, das einzig anamnestisch faßbare Zeichen einer sich anbahnenden Lactacidose darstellen (19).

Die geschilderte Situation zeigt den Stand der Therapie mit oralen Antidiabetika, wie er für die Therapie mit Sulfonylharnstoffderivaten bis heute gilt und wie er für die Therapie mit Biguaniden bis etwa 1975 in der Bundesrepublik Deutschland relevant war. Etwa seit dem Jahre 1970 ergab sich ein zunehmender Trend zum "Abbröckeln" der Indikationen der Therapie mit oralen Antidiabetika (13). Die Problematik der Therapie wurde plötzlich aktuell, als 1970 die ersten Ergebnisse einer prospektiven Studie mitgeteilt wurden, deren Ziel es war, den Verlauf der Angiopathie bei Diabetikern im Bezug zur angewandten Therapieform zu untersuchen (Lit. bei 16).

Die sog. UGDP-Studie - die größte bisher durchgeführte prospektive Untersuchung zur Erfassung von Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie - wurde 1960 in fünf klinischen Zentren der USA begonnen und bis 1963 auf zwölf Zentren ausgedehnt. Insgesamt wurden etwas über 1000 Patienten untersucht, die randomisiert auf fünf Behandlungsgruppen verteilt wurden: 1. Diät und Placebo, 2. Diät und eine fixe Tolbutamiddosis (1,5g tgl.), 3. Diät und eine Standarddosis Insulin, 4. Diät und eine variable Insulindosis und 5. Diät und 100 mg Phenformin. Nach etwa acht Jahren wurde zunächst in der Tolbutamidgruppe und später auch in der Phenformingruppe ein signifikant höheres Auftreten kardiovaskulärer Todesfälle beobachtet und diese Ergebnisse in spektakulärer Weise publiziert. Deshalb wurde 1969 die Tolbutamidgruppe und 1971 die Phenformingruppe vorzeitig aus der Studie genommen. Auf Grund einer weltweit einsetzenden Kritik, die die Planung, die Durchführung und die Auswertung der Studie betraf und auf die hier nicht im Einzelnen eingegangen werden kann, wurde empfohlen, die immer schon durchgeführte Reihenfolge der Therapie des Erwachsenenendabetes, nämlich zunächst die Behandlung mit Diät alleine, dann mit Diät und oralen Antidiabetika und schließlich mit Diät und Insulin beizubehalten. Auch von der UGDP-Gruppe selbst wurden die Ergebnisse im Laufe der Jahre immer mehr relativiert. Dies gipfelte schließlich in einer Zusammenfassung der nicht tödlichen Ereignisse von Seiten des Gefäßsystems, in der betont wurde, daß durch eine Therapie mit Tolbutamid lediglich bei bereits eingetretenem Herzinfarkt die Prognose verschlechtert wurde (18). Die wichtigste Nebenwirkung der Sulfonylharnstoffe, die Hypoglykämien, die insbesondere nach Einführung des am stärksten

wirksamen Sulfonylharnstoffderivates Glibenclamid in die Therapie Anfang der 70er Jahre beobachtet wurden, sind mit zunehmender Vorsicht in der Indikationsstellung sowie verbesserter Aufklärung der Patienten, seltener geworden.

Etwa seit dem Jahre 1975 wurde zunächst von anglo-amerikanischen Autoren und später auch von uns über eine bedenkliche Häufung von Lactacidosen im Zusammenhang mit einer Biguanidtherapie berichtet (3, 5, 6, 19). Vorher war in Einzelfällen immer wieder auf die Möglichkeit dieser schweren und mit einer hohen Mortalität belasteten Stoffwechselkomplikation hingewiesen worden (7). Insgesamt jedoch wurden die Ereignisse sehr selten beobachtet und sie traten immer im Zusammenhang mit anderen schweren Grunderkrankungen auf, bei denen alleine bereits die Wahrscheinlichkeit einer schweren Gewebshypoxie mit vermehrter Lactatbildung bestand. Unter dem Eindruck der zunehmenden Häufung der Lactacidosen in der Klinik und nachdem mehrere Rundbriefe der pharmazeutischen Industrie keine wesentliche Besserung der Situation erbrachten, wurde Ende 1976 eine Arbeitssitzung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft einberufen, bei der eine Dosisbeschränkung und eine wesentliche Verschärfung der Kontraindikationen der Biguanidbehandlung empfohlen wurde. Diese Maßnahmen, die wenig später von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mehrmals publiziert wurden (1, 2), fanden dann ihren Niederschlag in einem drastischen Rückgang der Behandlung mit Biguaniden. Ebenso rückläufig waren die Beobachtungen schwerer Lactacidosen in der Klinik, die innerhalb kurzer Zeit auf ein Sechstel bis ein Siebentel der vorher beobachteten Fälle abnahmen (8). Eine letzte Sitzung des Bundesgesundheitsamtes Anfang März 1978

führte schließlich zu einem Verbot der Biguanidderivate Phenformin und Buformin ab 1.7.1978. Grund hierfür war, daß trotz der ausgedehnten Vorsichtsmaßnahmen immer noch Todesfälle im Zusammenhang mit einer Biguanidbehandlung beobachtet worden waren. Nach wie vor ist unter Beachtung der Kontraindikationen und der Dosisbegrenzung eine Behandlung mit Metformin erlaubt.

Für den Arzt, der Diabetiker behandelt, hat sich unter dem Eindruck dieser Ereignisse das Bild der Therapie entscheidend verändert. Waren in den letzten Jahren Behandlungen mit Insulin weitgehend auf Primär- und Sekundärversager unter einer Kombinationstherapie beschränkt, so erhöht sich jetzt die Zahl der insulinpflichtigen Patienten durch den Ausfall der Biguanide beträchtlich. Da seit mehr als zwanzig Jahren der Trend in der Diabetestherapie eindeutig in Richtung auf eine Ausweitung der Therapie mit oral verabreichbaren Medikamenten ging, ist es verständlich, daß sich bei der Durchsicht der Literatur keine Untersuchungen finden, die sich mit dem jetzt gegenläufigen Trend beschäftigen. Es war daher Ziel dieser Arbeit, die Konsequenz der neuen Entwicklung im Hinblick auf Stoffwechselführung und Therapie bei den betroffenen Patienten zu untersuchen.

In der III. Med. Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing wurden in der Zeit von August 1976 bis August 1977 226 Patienten von einer Therapie mit oralen Antidiabetika auf eine Insulintherapie umgestellt. Von diesen 226 Patienten waren 64,6 % weiblich und 35,4 % männlich. Das Durchschnittsalter betrug 62,8 Jahre, die mittlere Diabetesdauer 9,7 Jahre (Tab.1). Bis zum Zeitpunkt der Umstellung waren 42 % alleine mit einer

Sulfonylharnstofftherapie und 58 % mit einer Kombinationstherapie behandelt worden. Zur Umstellung auf Insulin wurden im Durchschnitt 13,4 Tage benötigt. Nach 24 Tagen waren 97 % aller Patienten umgestellt (Abb.1). Der mittlere Blutglucosewert aus zwei Kontrollen betrug am ersten Behandlungstag im Gesamtkollektiv 268 mg/dl. In den einzelnen Kollektiven weicht der Ausgangswert jedoch in charakteristischer Weise nach oben oder unten ab. Er war in der nahezu idealgewichtigen Gruppe mit 254 mg/dl am niedrigsten und in der Gruppe mit nachweisbarer Retinopathie bzw. in der Gruppe mit mehr als 110 % des Idealgewichtes mit 277 mg/dl am höchsten (Tab.1). Zum Zeitpunkt der Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin war die Stoffwechselseitungsleistung somit unterschiedlich schwer: Übergewichtige Patienten waren schlechter eingestellt als idealgewichtige; Patienten mit einer Retinopathie wiesen einen höheren durchschnittlichen Blutglucosewert auf als Patienten, die diese Komplikation nicht hatten. Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten hatten waren schlechter eingestellt als diejenigen, die eine Monotherapie erhalten hatten. Möglicherweise hatten auch viele Patienten mit einer Kombinationstherapie ihren behandelnden Arzt zu einer "kompromißbereiteren" Haltung veranlaßt bzw. sich einer notwendigen Umstellung auf Insulin eine mehr oder weniger lange Zeit entzogen.

Mit Beginn der Insulinbehandlung kam es jeweils in den ersten fünf Behandlungstagen mit etwa 50 mg/dl zu dem stärksten Abfall der Blutglucose (Abb.2-5). In den folgenden Tagen verlangsamte sich dann das Absinken. Je nach der Einstellbarkeit war die stationäre Verweildauer unterschiedlich lang. Die Qualität der Einstellung war zum Zeitpunkt der Entlassung unabhängig von

der Behandlungsdauer in etwa gleich (Tab.11-13, Abb.2). Der mittlere Blutglucosewert betrug bei der Entlassung in allen Teilkollektiven etwa 200 mg/dl .

Bei der Harnglucoseausscheidung zeigte sich im Kollektiv mit einer Behandlungsdauer von 12 Tagen oder weniger eine Verminderung von 24 g/die zu Behandlungsbeginn auf 7 g/die am Ende der stationären Behandlung (Tab. 11). Auch im Kollektiv mit einer Behandlungsdauer von 13 bis 18 Tagen verminderte sich die tägliche Harnglucoseausscheidung von 32 g am ersten auf 11g am 12. Behandlungstag. In den folgenden Tagen kam es zu stark schwankenden Werten zwischen 13 und 27 g/die. Ursache hierfür ist die geringe Anzahl der untersuchten Fälle im schnell kleiner werdenden Kollektiv (Tab. 12). Letzteres gilt auch für das Kollektiv mit einer Behandlungsdauer von 19 bis 24 Tagen (Tab.13). In dieser Gruppe lag die tägliche Harnglucoseausscheidung zwischen dem 19. und 24. Behandlungstag zwischen 9 und 28 g.

Im Zusammenhang mit der Frage der Insulineinstellbarkeit der Patienten spielt das Körpergewicht eine wesentliche Rolle. Im Gesamtkollektiv betrug das durchschnittliche Körpergewicht zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme $63,2 \pm 0,7$ kg, entsprechend $116 \pm 1,4$ % des Idealgewichtes ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Bei Beendigung der Behandlung betrug das Körpergewicht $62,7 \pm 0,7$ kg ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Somit kam es bei einer Ernährung mit durchschnittlich 1400 bis 1500 kal während einer Behandlungsdauer von zwei bis drei Wochen lediglich zu einer geringen Reduktion des Körpergewichtes um 500g. Dies entspricht einer normalen Tages-schwankung bei isokalorischer Ernährung.

Schlüsselt man das Gesamtkollektiv in einzelne Gewichtskollektive auf, so betrug das Körpergewicht bei 53 Patienten 100 % des Idealgewichtes oder weniger, bei 90 110 % oder weniger, bei 133 mehr als 110 % und bei 48 Patienten 130 %

des Idealgewichtes oder mehr. Somit hatten 173 von 226, d.h. 77 % der Patienten Übergewicht.

Bei den übergewichtigen Patienten überwog stark das weibliche Geschlecht. Im Gesamtkollektiv betrug das Verhältnis Frauen zu Männer 65 % zu 35 %. Dagegen sah das Verhältnis der Geschlechter in den einzelnen Gewichtskollektiven folgendermaßen aus:

	Frauen	Männer
≤ 100 % des Idealgewichtes	55 %	45 %
≤ 110 % des Idealgewichtes	53 %	47 %
≥ 110 % des Idealgewichtes	72 %	28 %
≥ 130 % des Idealgewichtes	88 %	12 %

Ein starkes Überwiegen des weiblichen Geschlechtes unter den Diabetikern mit exzessivem Übergewicht wurde auch bei der Früherfassungsaktion in München (1967) festgestellt (15). Ein Viertel der damals neu diagnostizierten weiblichen Diabetiker hatte mehr als 50 % Übergewicht, während bei den Männern nur 6 % in dieser hohen Gewichtsklasse waren.

Wie ist nun die Stoffwechselsituation dieser 226 Patienten, die auf Grund ihres Sekundärversagens unter einer Therapie mit oralen Antidiabetika oder wegen der eingeschränkten Möglichkeiten einer Therapie mit Biguaniden, einer Insulintherapie zugeführt werden mußten, zu beurteilen? Die Frage einer guten Diabeteseinstellung - insbesondere bei einer Insulintherapie - ist nach wie vor umstritten. Jahnke und Mitarbeiter haben hierzu eine Stellungnahme vorgelegt (9). Zunächst sollen die Symptome der Krankheit beseitigt werden. Dann soll Komplikationen dieser chronischen Krankheit, besonders vaskulären Komplikationen, vorgebeugt werden. Daß hierfür eine möglichst optimale Blutglucose-

einstellung von hervorragender Bedeutung ist, wird von den meisten Kennern des Problems nachdrücklich betont. Besondere Bedeutung hat das Übergewicht. Bei Diabetikern, die ihr Körpergewicht wesentlich reduzierten, konnte die Insulindosis deutlich vermindert oder sogar eine Umstellung von Insulin auf orale Antidiabetika oder von oralen Antidiabetika auf eine alleinige Diätbehandlung vorgenommen werden (16). Nach einer Umfrage unter Diabetologen und unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur wurden folgende Kriterien für die Insulinbehandlung aufgestellt: Gute Einstellung: Blutglucose nüchtern weniger als 140 mg/dl, postprandial weniger als 180 mg/dl, Harnglucoseausscheidung in 24 Stunden weniger als 15g, Körpergewicht weniger als 110 % nach Broca. Schlechte Einstellung: Blutglucose nüchtern mehr als 170 mg/dl, postprandial mehr als 230 mg/dl, Harnglucoseausscheidung in 24 Stunden mehr als 25g, Körpergewicht mehr als 120 % nach Broca. Somit ist die Frage nach der Stoffwechselsituation der 226 Patienten nach beendeter Umstellung auf Insulin dahingehend zu beantworten, daß sie nach diesen Kriterien bezüglich der Blutglucoseeinstellung mit Werten über 180 und unter 230 mg/dl postprandial als befriedigend zu bezeichnen ist. Bezüglich der Harnglucoseausscheidung ist sie bei den Patienten mit kurzer stationärer Behandlungsdauer (12 Tage oder weniger, 123 von 226 Patienten) als gut, bei den anderen teils als gut, teils als befriedigend zu bezeichnen. Unbefriedigend ist der Zustand der Patienten, wenn man das Körpergewicht betrachtet. 77 % der Patienten waren übergewichtig. Eine Behandlungszeit von zwei bis drei Wochen ist für eine wesentliche Gewichtsreduktion offensichtlich zu kurz. Die Problematik ist darin zu sehen, daß es erhebliche Schwierigkeiten bereitet, übergewichtige Patienten zu ausrei-

chender und anhaltender Gewichtsreduktion zu motivieren. Trotz des Verlustes der Biguanide kann der diabetologisch tätige Arzt oftmals sein Behandlungsziel mit einer adäquaten diätetischen Therapie, d.h. in der Praxis zumeist eine Reduktionskost, genauso erreichen. Für viele Patienten ergeben sich jedoch einschneidende Änderungen. Für sie ist ein Behandlungsprinzip entfallen, das ihnen in den letzten Zwanzig Jahren auch bei Sekundärversagen der Behandlung mit einer Monotherapie eine weitere Einstellung mit oralen Antidiabetika ermöglichte.

Für den klinisch tätigen Arzt sind nun bei diesem Patientengut zwei Fragen von wesentlicher Bedeutung: Wieviele Patienten sind mit einer und wieviele mit zwei Insulininjektionen zu behandeln? Wie ist der mittlere tägliche Insulinbedarf bei einer bzw. zwei Injektionen? 154 Patienten (68 %), und damit beinahe zwei Drittel des Gesamtkollektivs, benötigten täglich zwei Insulininjektionen, 72 Patienten (32 %) eine tägliche Insulininjektion. Bis zu 30 E Insulin benötigten 31,9 % der Patienten, 30-60 E 51,8 %, 60-80 E 11,5 %, 80-100 E 2,6 % und mehr als 100 E Insulin nur 2,2 % der Patienten (Abb.6). Der mittlere tägliche Insulinbedarf lag bei einer Injektion bei 28 E, bei zwei Injektionen bei 52 E. In allen Gruppen stieg der Insulinbedarf während der stationären Behandlung von Tag zu Tag nahezu linear an (Abb. 2-4, Tab. 2-15). Bei Vergleich des Insulinbedarfs in den Kollektiven mit einer Mono-bzw. Kombinationstherapie und in den Kollektiven mit bzw. ohne Retinopathie finden sich keine signifikanten Unterschiede. Vergleicht man jedoch den Insulinbedarf im Verlauf der stationären Behandlung bei den verschiedenen Gewichtskollektiven, so sieht man, daß die übergewichtigen Patienten einen signifikant höheren

Insulinbedarf aufweisen (Abb. 4, Tab.5-8). Nur im letzten Drittel der stationären Behandlung (etwa vom 18. Tag an) fällt der Insulinbedarf der Übergewichtigen Patienten unter denjenigen der ideal-bzw. untergewichtigen Patienten.

186 Patienten (82 %) erhielten ein Intermediärinsulin (überwiegend Depot Hoechst), 40 Patienten (18 %) ein Intermediärinsulin mit verstärktem Initialeffekt durch Altinsulin (überwiegend Semitard, n=26 und Komb Hoechst, n=9). 132 Patienten (58,4 %) wurden mit Rinderinsulin, 92 (40,7 %) mit Schweineinsulin behandelt. Nur zwei Patienten (0,9 %) erhielten ein Mischinsulin (Rapitard). Allergien nach Insulinverabreichung waren bei 24 von 226 Patienten, d.h. bei 10,6 %, zu beobachten. Von diesen 24 Patienten wurde bei 11 Patienten eine Testung mit allen handelsüblichen Insulinen durchgeführt. Alle Patienten wiesen eine allergische Reaktion vom verzögerten Typ auf. Bei 4 Patienten war die Überempfindlichkeit auf den Denotkörper (Surfen) zurückzuführen. Die anderen hatten eine echte Insulinallergie, wobei stets die Empfindlichkeit gegen Rinderinsulin überwog. Bei den restlichen 13 Patienten haben sich die Überempfindlichkeitsreaktionen spontan bei Beibehaltung des Insulinpräparates oder nach Wechsel des Präparates zurückgebildet.

Bei der Betrachtung der beiden Patientenkollektive, die vor der Umstellung auf Insulin einerseits mit einer Glibenclamid-Monotherapie und andererseits mit einer Glibenclamid-Buformin-bzw. Phenformin-Kombinationstherapie behandelt worden waren, fällt auf, daß sie in den meisten Punkten nicht vom Gesamtkollektiv abweichen (Tab.1-4). So zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Verhalten der Blutglucose, der Harnglucoseausscheidung, im

Insulinbedarf, in der Anzahl der benötigten Insulingaben, im Gewichtsverlauf, der Diabetesdauer, des Durchschnittsalters und der Häufigkeit einer Retinopathie. Es bestand lediglich ein deutlicher Unterschied in der Höhe der Triglyceride. Während die Triglyceride zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns im Gesamtkollektiv $356 \pm 62,8$ mg/dl betrugen, wies die Gruppe mit einer Sulfonylharnstofftherapie einen Wert von $276 \pm 32,3$ mg/dl und das Kombinationstherapiekollektiv von $451 \pm 127,9$ mg/dl ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) auf. Der deutlich höhere Wert im Kombinationstherapiekollektiv, ohne daß das Durchschnittsgewicht wesentlich vom Gesamtkollektiv und Monotherapiekollektiv abwich, könnte ein Hinweis darauf sein, daß sich bei diesen Diabetikern ein relativ großer Prozentsatz über eine längere Zeit einer längst notwendigen Umstellung auf Insulin entzog. Dies wurde auch bei der Betrachtung des Blutglucosewertes zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bestätigt.

Auch bei Betrachtung der beiden Patientenkollektive mit bzw. ohne Retinopathia diabetica zeigt sich, daß sie in den meisten Punkten (Blutglucoseverhalten, Harnglucoseausscheidung, Insulinbedarf, Anzahl der benötigten Insulingaben, Körpergewicht, Triglyceride sowie Durchschnittsalter) nicht signifikant vom Gesamtkollektiv abweichen (Tab.1, 2, 9, 10). Dagegen betrug die Diabetesdauer mit 12,6 Jahren im Kollektiv mit Retinopathie drei Jahre mehr als im Gesamtkollektiv (9,7 Jahre) und 4,2 Jahre mehr als im Kollektiv ohne Retinopathie (8,4 Jahre). Dies entspricht der Erfahrung, daß die Wahrscheinlichkeit an einer Retinopathia diabetica zu erkranken, mit der Dauer der Erkrankung zunimmt. Das Verhältnis Männer zu Frauen entsprach im Kollektiv ohne Retinopathie mit 33,3 % zu 66,7 % etwa dem Verhältnis im Gesamtkollektiv. Interessant ist die Feststellung, daß sich dieses Verhältnis im Kollektiv mit Reti-

nopathie mit 41,9 % zu 58,1 % in Richtung auf das männliche Geschlecht verschob. Die Häufigkeit einer Retinopathie nahm mit steigendem Körpergewicht zu. Sie betrug 24 %, 25 %, 31 % und 40 % in den Kollektiven mit 100 % bzw. 110 % des Idealgewichtes oder weniger und 110 % bzw. 130 % des Idealgewichtes und mehr. Ein signifikanter Unterschied in der Diabetesdauer bestand mit 8,2, 8,2, 10,7 und 9,5 Jahren in diesen Kollektiven nicht. Diese Zahlen weisen auf die Bedeutung der Fettleibigkeit für den Anstieg der diabetischen Retinopathie hin. In den Kollektiven ohne bzw. mit Retinopathie betrug das Serumkreatinin $0,9 \pm 0,03$ bzw. $1,0 \pm 0,04$ mg/dl ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) und die Kreatininclearance $75,2 \pm 6,7$ bzw. $75,9 \pm 5,7$ ml/min. ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Die Tatsache, daß auch bei den Patienten mit Retinopathie die Nierenfunktion noch nicht eingeschränkt war, steht im Einklang mit der Erfahrung, daß die diabetische Mikroangiopathie mit den klinischen Routinemethoden in der Regel früher an den Augen als an den Nieren festgestellt wird.

5. Zusammenfassung

Es wurden 226 Diabetiker vom Erwachsenentyp untersucht, die innerhalb eines Jahres von einer Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoffpräparat oder einer Kombinationstherapie mit einem Biguanid auf Insulin umgestellt worden waren. Anlaß zur Umstellung war ein Sekundärversagen unter der Therapie mit oralen Antidiabetika oder der Wegfall der Biguanide wegen der Verschärfung der Kontraindikationen. Die Patienten wurden nach der Art der Vortherapie, dem Körpergewicht und einer eventuell bestehenden Retinopathia diabetica in Gruppen eingeteilt. Der stationäre Aufenthalt zur Umstellung auf Insulin dauerte im Mittel 13,4 Tage. 97 % der Diabetiker wurde weniger als 25 Tage behandelt. Der Blutglucosemittelwert (9 Uhr und 13 Uhr postprandial) betrug durchschnittlich 268 mg/dl am ersten Behandlungstag und 200 mg/dl am Ende der Behandlung. Die Qualität der Einstellung erwies sich als unabhängig von der Art der Vortherapie und der Dauer der stationären Behandlung. Etwa ein Drittel der Patienten (n=72) konnte mit einer Insulininjektion, zwei Drittel (n=154) mit zwei Insulininjektionen eingestellt werden. 32 % der Patienten benötigten bis zu 30 E Insulin, 52 % 30 bis 60 E, 14 % 60 bis 100 E; bei 2 % waren mehr als 100 E nötig. Der Insulinbedarf der Übergewichtigen Diabetiker war höher als derjenige der idealgewichtigen. Bezogen auf das Idealgewicht waren 77 % der Patienten Übergewichtig (17 % bis zu 10 %, 38 % 10 bis 30 % und 22 % mehr als 30 %). Bei den Übergewichtigen war der mittlere Triglyceridspiegel mit 470 mg/dl mehr als doppelt so hoch wie bei den Idealgewichtigen mit 192 mg/dl. Eine Retinopathie war ophthalmoskopisch bei 29 % der Patienten nachweisbar.

Allergien vom verzögerten Typ wurden bei 24 Patienten (10,6 % der Fälle) nach Beginn der Insulinbehandlung beobachtet.

Im Vergleich zu Diabetikern vom juvenilen Typ ergeben sich bei den älteren Patienten (Durchschnittsalter 62,8 Jahre) durch den Wegfall der Biguanide zusätzliche Schwierigkeiten. Neben technischen Problemen der Insulininjektion, allergischen Reaktionen gegen Insulin oder seinen Verzögerungssubstanzen, kann insbesondere die Gefahr schwerer Hypoglykämien bei den oftmals diätetisch unzuverlässigen Patienten eine Rolle spielen. Auch ist zu bedenken, daß sich die unter stationären Bedingungen nach der Umstellung auf Insulin erreichten befriedigenden Stoffwechselwerte während der ambulanten Betreuung - nach allgemeiner ärztlicher Erfahrung - wahrscheinlich verschlechtern werden. Bei bisher mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten half als Motivation für eine bessere Kooperation, insbesondere in diätetischer Hinsicht, die Sorge der Diabetiker, auf Insulin umgestellt zu werden. Diese "Barriere" existiert bei den jetzt auf Insulin eingestellten Patienten natürlich nicht mehr und läßt in einem größeren Ausmaß als bisher Stoffwechselverschlechterungen und Gewichtszunahmen erwarten, die durch ständige Erhöhung der Insulindosen bei den wegen des Übergewichts bereits weitgehend insulinresistenten Patienten nicht wesentlich gebessert werden dürften. Möglicherweise wirken die höheren Insulindosen sogar fördernd im Sinne einer Gewichtszunahme und würden damit eine Art "Circulus vitiosus" einleiten.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:
Strenge Indikationsstellung bei Biguanidanwendung.
Deutsches Ärzteblatt 11 (1977) 709
2. Hinweis der Arzneimittelkommission:
Kontraindikationen bei der Anwendung von Biguaniden.
Deutsches Ärzteblatt 33 (1977) 2030
3. Assan,R., Heuclin,C. Girard,J.R., Le Maire,F., and J.R. Attali:
Phenformin-induced lactic acidosis in diabetic patients.
Diabetes 24 (1975) 791
4. Beyer,J., Ewald,W., Kunkel,W., Wolf,E. und K.Schöffling:
Fortschritte der Diabetes-Therapie durch Behandlung mit
Glibenclamid und Phenformin.
Dtsch. med. Wschr. 17 (1971) 728
5. Dembo,A.J., Marliss,E.B., and M.L. Halpern:
Insulintherapy in phenformin-associated lactic acidosis.
Diabetes 24 (1975) 28
6. Fulop.M., H.D. Hobermann:
Phenformin-associated metabolic acidosis.
Diabetes 25 (1976) 292
7. Haslbeck,M., Hiedl,W. und H. Mehnert:
Antidiabetika. In Klinik und Therapie der Nebenwirkungen.
Kuemmerle,H.P. und M. Gossens, Hsg., S. 234-270.
Thieme, Stuttgart 1973
8. Haslbeck,M. Wittmann,P., Bachmann,W. und H. Mehnert:
Verlauf, Therapie und diagnostische Probleme bei Diabetikern
mit Lactacidose nach Biguanidbehandlung.
Infusionstherapie 5 (1978) 8

9. Jahnke, K., Miss, H.D. und H. Drost:
Kriterien und Bewertung der DiabetesEinstellung.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 870
10. Kreyzig, E.:
Statistische Methoden und ihre Anwendungen.
Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen 1968
11. Marble, A., White, P., Bradley, R.F. and L.P. Krall (ed.):
Joslin's Diabetes mellitus, 11th Ed., Philadelphia, 1971
12. Maske, H.:
Oral wirksame Antidiabetika.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1971
13. Mehnert, H.:
Einführung. In Diabetes mellitus, 9. Bad Mergentheimer
Stoffwechseltagung. H.-P. W. Boecker.
Thieme, Stuttgart 1977
14. Mehnert, H. und E. Karg:
Glibenclamid (HB 419): ein neues orales Antidiabetikum der
Sulfonylharnstoffreihe.
Dtsch. med. Wschr. 16 (1969) 819
15. Mehnert, H., Sewering, H., Reichstein, W. und H. Vogt:
Früherfassung von Diabetikern in München 1967/68.
Dtsch. med. Wschr. 43 (1968) 2044
16. Mehnert, H. und K. Schöffling:
Diabetologie in Klinik und Praxis.
Stuttgart 1974
17. Schmidt, F.:
Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose
nebeneinander.
Klin. Wschr. 39 (1961) 1244

18. University Group Diabetes Program:

A study of the effects of hypoglycaemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes.

VI. Supplementary report on non-fatal events in patients treated with tolbutamids.

Diabetes 25 (1976) 1129

19. Wittmann, P., Haslbeck, M., Bochmann, W. und H. Mehnert:

Lactacidosen bei Diabetikern unter Biguanidbehandlung.

Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 5

20. Wittmann, P.:

Untersuchungen zum extrapankreatischen Wirkungsmechanismus oraler Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe.

Inaugural-Dissertation, München 1974

Lebenslauf

Am 5.9.1939 wurde ich, Wolfgang Brocke, als zweites von drei Kindern, dem Diplom-Ingenieur Eduard Brocke und seiner Frau Elisabeth, geborene Maß, in Essen geboren.

1946 - 1951 Volksschule in Essen

1951 - 1962 Neusprachliches Gymnasium in Essen

1962 - 1963 Studium der Philosophie in München

1963 - 1970 Studium der Medizin in Münster und Köln

1970 Staatsexamen in Münster.

Medizinalassistentenzeit:

1.9.1970 - 31.8.1971 Evang. Krankenhaus Mülheim/Ruhr

Assistentenzeit:

1.10.1971 - 31.12.1971 Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Straubing, Medizinische Klinik.

1.1.1972 - 31.12.1974 Bethesda-Krankenhaus Essen, Medizinische
Klinik.

1.1.1975 - 31.12.1975 Bethesda-Krankenhaus Essen, Strahlen-
klinik.

1.1.1976 - 31.3.1977 Evang. Krankenhaus Oberhausen, Medizi-
nische Klinik.

15.4.1977 Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin.

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177

